

**NIEUWERE INZICHTEN  
OVER NEPHRITIS**



**M. HIJMANS**



NIEUWERE INZICHTEN OVER NEPHRITIS.



NIEUWERE INZICHTEN  
OVER NEPHRITIS.

---

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN  
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE  
RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

DR. H. J. HAMBURGER,  
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT IN  
HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN,

OP

MAANDAG 6 APRIL 1914,  
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR,

DOOR

MARTINUS HIJMANS, ARTS.

GEBOREN TE 's-GRAVENHAGE.

■ ■ ■



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

*Bij het voltooien van dit proefschrift is het mij eene aangename taak, U, Hoogleeraren en oud-Hoogleeraren der philosophische en medische Faculteit te Leiden, te danken voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontrangen.*

*Maar niet minder dank ik U, Hoogleeraren van de medische Faculteit te Groningen, voor het vele, dat ik van U geleerd heb.*

*Met groot genoegen zal ik steeds het jaar gedenken, gedurende hetwelk ik het voorrecht had, assistent te mogen zijn bij U, Hooggeleerden WENCKEBACH.*

*Dat Gij, Hooggeleerde HIJMANS VAN DEN BERGH, mij hebt toegestaan, na het vertrek van Uwen voorganger, aan het Ziekenhuis te Groningen te mogen blijven werken, waardoor ik van Uwe kennis en Uwe ervaring zooveel heb mogen leeren, zal mij steeds dankbaar stemmen.*

*Maar het allermeeeste ben ik U dank verschuldigd voor het feit, dat Gij als mijn promotor hebt willen optreden en dat ik dit proefschrift onder Uwe deskundige leiding heb mogen bewerken en voleindigen.*

*Ook U, POLAK DANIELS en KLINKERT, die mij gedurende tal van jaren steeds met raad en daad hebt bijgestaan, wensch ik hier daarvoor mijn dank te betuigen.*

*Ten slotte dank ik U, mede-assistenten en verpleegsters voor de welwillende hulp, welke gij mij steeds verleend hebt.*

klieren met interne secretie enz.), gekomen tot eene richting, die meer dan vroeger de *functie* van het orgaan tot onderwerp van hare studie nam.

Niet, dat men vroeger de functie verwaarloosde, dit is bezwaarlijk vol te houden. Evenveel symptomen toch, als men van de ziekte kende, evenveel bewijzen zijn dit van eene slechte of minderwaardige functie van het orgaan. Maar het streven werd, functieveranderingen aan te toonen bij die gevallen, waar de anatoom noch makroskopisch, en soms ook, noch mikroskopisch, met zijne hulpmiddelen afwijkingen kon vinden.

In de nierpathologie kwam men daarbij voor de vraag te staan: Hoeveel van het functioneerende weefsel heeft de nier nog tot hare beschikking en kan zij daarmede het werk in het lichaam nog behoorlijk volbrengen? Of wel, hoe groot is, naast de werkzaamheid, die het orgaan ten toon spreidt, zijne reservekracht?

In andere woorden, men kwam tot de vraag: Zijn de nieren sufficient of insufficient, waarbij dan vooral het vaststellen eener *beginnende* insufficiëntie het meest op den voorgrond trad.

Laten wij zien, hoe de functiestoornissen, reeds bij het begin van het onderzoek der nierziekten geconstateerd, in staat zijn deze vragen met meer of minder beslistheid te beantwoorden en hoe de meer moderne onderzoekingsmethoden daarin verder licht hebben gebracht.

Wanneer de nieren in hare functie gestoord zijn, zal dit zich, zoodra de afwijking eenige uitgebreidheid heeft verkregen, kenbaar maken aan het product, dat de nier levert, de urine. De afwijkingen toch, die in de urine als rechtstreeksch uitscheidingsproduct van de nieren geconstateerd worden, geven het recht te besluiten tot eene aandoening van dit orgaan en volgen in hare physische en chemische veranderingen, min of meer getrouw, den toestand der nieren. Zijn deze verande-

ringen ook evenredig of ten naastenbij evenredig aan dien toestand?

Om die vraag te beantwoorden, dient eene voorloopige indeeling der nephritiden, waarvan de bijzonderheden naderhand nauwkeuriger zullen beschouwd worden, reeds hier gegeven te worden. Ik heb het oog op de acute en chronische nephritiden, welke laatste weer onderverdeeld worden in parenchymateuse en interstitieele vormen.

Onder acute zijn die te verstaan, welke plotseling ontstaan in aansluiting aan eene infectie, een hoogtepunt bereiken en daarna weer sneller of langzamer genezen of misschien in een subacuut of chronisch stadium overgaan. Bij deze vormen treedt werkelijk eene echte ontsteking van het nierweefsel op. Hare localisatie is steeds in het vaatapparaat en wel in de glomeruli gelegen. Hierbij behooren ook de nieraandoeningen veroorzaakt door chemische stoffen, als sublimaat, oleum terebinthinæ en andere, onverschillig of zij tot eene aseptische echte ontsteking, dan wel eerder tot degeneratie en nekrose aanleiding geven. De ondervinding leert toch, dat ook in die gevallen het proces hoofdzakelijk in de glomeruli is gelocaliseerd. Bij deze nieraandoeningen weet men, en al sedert lang, dat naast de symptomen van de zijde der andere organen (in de eerste plaats het hart, verder de longen, sereuse vliezen, enz.), vooral de afwijkingen in de quantitatieve en qualitatieve verhoudingen der urine de beste maatstaf zijn voor de beoordeeling der functiestoornis van de nieren. Vermeerdering van de hoeveelheid, afname van het eiwitgehalte, verdwijnen van het bloed en het sediment, dalen van het soortelijk gewicht, vermeerdering van het keukenzoutgehalte en van de andere opgeloste stoffen, zij zijn alle een betrouwbaar geleide, om in die gevallen den toestand der nieren te weten te komen en tevens daarmede de prognose van het lijden te bepalen. De

nieuwere onderzoekingen over nephritis laten dan ook alle dezen vorm buiten beschouwing, evenals ik dat in het vervolg zal doen, behalve misschien in een enkel geval.

In vele opzichten staat de zaak geheel anders bij de chronische nephritiden, de eigenlijke ziekte van BRIGHT, hetzij van den aanvang af chronisch, d. i. langzaam beginnende en langen tijd durende, zooals meestal het geval is, hetzij zeldzamer, ontstaande uit eene acute nierontsteking.

Om na te gaan, of hier de urine-afwijkingen in staat zijn een denkbeeld te geven van de nierfunctie, zal het noodig zijn deze veranderingen afzonderlijk kort te bespreken.

Hierbij komen in aanmerking:

1. *De hoeveelheid urine.*

Bij de parenchymateuse vormen der nephritis, dat zijn dus diegene, welke gepaard gaan met oedemen, veel albumen in de urine, veel sediment, staat de hoeveelheid urine in nauw verband tot de vocht-retentie. Beide zijn in het verloop der ziekte aan talrijke wisselingen onderhevig. In de betere tijden zal de hoeveelheid urine voldoende zijn, tegelijk met het afnemen der oedemen; bij exacerbaties van het lijden, zooals zij bij de parenchymateuse nephritis zoo vaak voorkomen, treedt de oligurie, meest vergezeld van oedemen, op. Eene vermeerderde afscheiding der urine zal altijd als een gunstig symptoom zijn te beschouwen, óók indien dit mocht verraden, dat de nier in schrompeling met polyurie is overgegaan.

Indien men nu ook al op een gegeven moment wel mag besluiten, in verband met de hoeveelheid gebruikt vocht, dat de nierfunctie *voor de waterafscheiding* voldoende of onvoldoende is, valt daaruit in het algemeen voor de prognose, wat betreft verloop en duur, geene conclusie te trekken. Slechts dit: ziet men binnen een korten tijd de hoeveelheid urine sterk verminderen, misschien anurie

optreden, dan is dit een bewijs, dat de nieren zóó ernstig gestoord zijn, dat groot gevaar voor het leven bestaat, vooral als men met diuretica en andere therapeutische hulpmiddelen de diurese niet weer aan den gang kan krijgen.

Bij de interstitieele nephritiden is de urinehoeveelheid in den beginne dikwijls normaal, naderhand vermeerderd. De vermeerderde hoeveelheid is geen maatstaf voor den graad van het schrompelingsproces, maar hangt waarschijnlijk nauw samen met den bloedsdruk. Tegen het einde van het leven ziet men dan dezen laatsten dalen, de urinehoeveelheid verminderen en meest door hartinsufficiëntie oedemen optreden.

Over het *soortelijk gewicht* kan ik kort zijn; het hangt zoo nauw samen met de hoeveelheid urine, dat dezelfde redeneeringen als hierboven er op van toepassing zijn.

Het *eiwitgehalte*. Wanneer eene urine eiwit bevat, neemt men aan, dat de nierfunctie niet in orde is en in verreweg de meerderheid der gevallen is dat ook zoo. Ik laat hier op het oogenblik buiten beschouwing de extrarenale oorzaken van albuminurie, zooals bij cystitis, pyelitis enz. Meest zal in deze gevallen de oorzaak van het eiwit in de urine opgespoord kunnen worden, en zal aangetoond kunnen worden, dat deze met eene aandoening van het eigenlijke nierparenchym in geen verband staat. Slechts voor de pyelitis, waarbij het van veel belang is, te weten, of tegelijkertijd nog eene pyelonephritis bestaat, kunnen zich moeilijkheden voordoen. Wat is dus te besluiten uit de hoeveelheid eiwit in de urine met betrekking tot de nierfunctie?

Naar mijne meening zeer weinig. Want de hoeveelheid eiwit wisselt volstrekt niet parallel met de andere klinische verschijnselen. Zeker is het verschijnen van eiwit in de urine buitengemeen belangrijk, maar het geeft ons voor de functiebepaling weinig meer inzicht. Van

de minste beteekenis is wel de concentratie, die men zoo dikwijls alleen opgegeven ziet. Het *aantal grammen* eiwit toch, dat het organisme per dag verliest, staat in nauw verband tot de geheele hoeveelheid urine per 24 uur, terwijl *alleen* een procentsgehalte ons niets leert.

Alleen bij veel urine met veel eiwit zal men denken aan eene amyloïde degeneratie der nier en de prognose ongunstig moeten stellen. Bij de parenchymateuse nephritis verdwijnt het eiwit bijna nooit uit de urine, daar genezing van het proces tot de zeldzaamheden behoort. Wel zal bij verbetering de hoeveelheid eiwit per dag verminderen en omgekeerd bij verergering vermeerderen.

De albuminurie is daarom altijd een ernstig verschijnsel, daar zij immers eene nieraandoening verraadt: doch zij kan ons geen maatstaf geven, noch voor den ernst der aandoening, noch voor den vermoedelijken duur.

Waar de albuminurie bij parenchymateuse nephritiden ons dus wel algemeene, echter onnauwkeurige aanwijzingen geeft omtrent den toestand van de nier, nog meer geldt dit bij den anderen vorm, de interstitieele ontsteking, zoowel wanneer deze primair ontstaat als wanneer zij zich uit den vorengenoemden toestand ontwikkelt. Hierbij toch kan de albuminurie gedurende maanden en jaren op dezelfde hoogte blijven, terwijl de nierschrompeling steeds progressief is.

Op het voetspoor van BRIGHT en RAYER was en is de albuminurie, naast het oedeem, een symptoom van het hoogste gewicht. Langzamerhand echter werden meerdere gevallen vermeld, waarbij na den dood belangrijke afwijkingen van de nieren werden gevonden en waarbij tijdens het leven wel vele andere symptomen zich voordeden, maar de albuminurie nooit op den voorgrond was getreden.

In de beginstadiën, maar ook tijdens de uraemie, kan de albuminurie ontbreken. „L'albuminurie est un signe

inconstant, infidèle et trompeur", zegt DIEULAFOY <sup>1)</sup>, die zelf bij verschillende gelegenheden mededeelingen deed over gevallen van chronische nephritis, waar het eiwit gedurende eene vrij lange periode der ziekte geheel verdween uit de urine.

Aan den anderen kant kan albuminurie bestaan, die zou kunnen doen denken aan eene nierontsteking. De echte nephritis is wèl meestal hiervan te onderscheiden, maar lang niet altijd. Ik denk hierbij aan de zgn. functioneele albuminuriën, zooals zij optreden na inspannende spierarbeid (sportslui), bij sommige vormen van lordose, bij anaemische jonge mensen, enz. Al zullen bij deze vormen van juveniele albuminurie ook werkelijke nier-aandoeningen niet geheel ontbreken, zeker is, dat de hoeveelheid eiwit in de urine, hoewel wijzende op eene gestoorde nierfunctie, daarvoor geen betrouwbare maatstaf is.

Naast het eiwit kent men ook al heel lang het verschijnsel van *bloed in de urine*, vooral bij de acute vormen en bij sommige vormen van chronische nephritis. Hoe belangrijk ook als symptoom, kunnen wij dit verschijnsel hier, waar het er om gaat de methoden na te gaan, die kunnen dienen voor de functiebepaling van het nierweefsel, verder laten rusten.

Evenzoo de *gevormde bestanddeelen* in de urine, het sediment. De verschillende soorten cylinders, reeds lang nauwkeurig nagegaan en beschreven, geven ons absoluut geen aanknooppingspunt voor de waarde van de werkzaamheid van het nierepitheel, maar duiden hetzij op eene ontstekingachtige exsudatie, hetzij meer op eene desquamatie in de nierbuisjes.

Voor al sedert het invoeren van de centrifuge in de kliniek heeft men het aanwezig zijn van cylinders als een algemeen verschijnsel geconstateerd, in meer of

---

<sup>1)</sup> DIEULAFOY, Manuel de pathologie interne. Deel III, blz. 108.

mindere mate voorkomend bij alle chronische nephritiden. Ja, bij gezonde personen, bij orthostatische albuminurie, na sterke spierinspanning kunnen cylinders in het sediment voorkomen, zonder dat uit eenig ander feit eene nierlaesie is te constateeren. Ook hier geldt weer, dat in het algemeen eene groote hoeveelheid cylinders wel is waar voor eene nieraandoening pleit, maar geenszins den ernst daarvan bepaalt.

Naast het eiwit werd al spoedig de aandacht gevestigd op de overige chemische bestanddeelen, welke in de urine voorkomen. Dit zijn de zouten der minerale zuren en enkele organische stoffen, als het ureum, ammoniak, urinezuur, kreatinine, hippuurzuur enz. Door de hoeveelheden van deze bestanddeelen in de urine bij nephritis te vergelijken met die in normale urine, beproefde men nadere gevolgtrekkingen omtrent de functie van het orgaan te maken.

Men kan de gemiddelde samenstelling der urine, bepaald uit een groot aantal gevallen, vaststellen en daaruit afleiden, hoe de chemische bestanddeelen zich ongeveer moeten verhouden. In de allereerste plaats zal daarbij gezorgd moeten worden, dat de samenstelling van het voedsel, welke in zoo hooge mate de hoeveelheden der bestanddeelen in de urine kan wijzigen, steeds ongeveer dezelfde is. En dit zoowel bij de gezonde personen, die ter vergelijking dienen, als bij de patienten met nephritis, wier urine aan een nader onderzoek wordt onderworpen.

Men kan ook op eene andere manier te werk gaan door namelijk in het verstrekte voedsel de hoeveelheid der te bepalen chemische stoffen na te gaan en dan in- en uitvoer met elkander te vergelijken.

Voornamelijk voor twee stoffen heeft men dit herhaalde malen gedaan en de uitscheiding ervan nagegaan bij chronische nephritis, namelijk voor het ureum en het keukenzout. Het ureum is, zooals wij zullen zien, af-

komstig van het eiwit uit het voedsel, hetgeen uit de bekende tabellen kan worden bepaald en ook het NaCl-gehalte van onze voedingstoffen is bekend.

Ik kom op deze onderzoeken in een volgend hoofdstuk uitvoeriger terug. Alleen nog dit: De N-houdende bestanddeelen, die onder normale omstandigheden uitgescheiden worden, komen dagelijks in ongeveer dezelfde hoeveelheid uit het voedsel in het bloed. Wordt nu de nier minder doorgankelijk, dan hoopen zij zich in het bloed op. Daardoor stijgt de concentratie in het bloed en dit heeft weer tengevolge, dat de nier door den abnormalen prikkel meer uitscheidt, zóó zelfs, dat het kan schijnen, alsof de doorgankelijkheid der nier normaal is. WIDAL heeft dit duidelijk aangetoond voor ureum, ACHARD<sup>1)</sup> voor methyleenblauw (na herhaalde insputingen) bij chronische nephritis.

In hoofdstuk IV kan men de uitkomsten van de proeven hieromtrent vinden.

Van de overige bestanddeelen der urine komen nog in aanmerking de phosphaten en sulphaten, welke beide niet als zoodanig worden ingenomen, maar ontstaan uit de organische phosphoor- en zwavelverbindingen van het voedsel. Daar hierin het gehalte aan deze stoffen veel moeilijker te bepalen is, hebben m.i. de proeven, welke hierover genomen zijn, weinig waarde. Zeker is, dat hunne uitscheiding bij verschillende gevallen van nephritis zeer wisselend is en niet parallel gaat met die van het ureum of het NaCl.<sup>2)</sup>

Eene methode, die niet berust op de chemische bepaling der stoffen afzonderlijk, maar het aantal moleculen in de urine in zijn geheel meet, is die van de kryoskopie.

---

<sup>1)</sup> ACHARD, *Semaine médicale* 1900, blz. 115.

<sup>2)</sup> v. NOORDEN, *Pathologie des Stoffwechsels* 1906, blz. 1006, deel I.

Hierbij bepaalt men de vriespunddaling van de urine, vergeleken met die van gedistilleerd water.

Deze depressie ( $\Delta$ ) is afhankelijk van de moleculaire concentratie van de urine. Er bestaat over dit punt eene zeer uitgebreide literatuur, zoowel van Fransche als van Duitsche onderzoekers.

Berustend op de secretie-theorie der urine van VON KORANYI, is zij later door LINDEMANN, STRAUSS, CLAUDE en BALTHAZAR enz. nader uitgewerkt.

Van belang is het, dat bij deze methode voor de eerste maal op eene nauwkeurige manier de samenstelling van het serum kon vergeleken worden met die van de urine, wat bij de scheikundige bepalingen niet zoo gemakkelijk is. Er zijn hier echter weer andere moeilijkheden. Terwijl het vriespunt van het serum bij normale menschen bijna constant is (van  $-0,56^\circ$  tot  $-0,58^\circ$ ), is dat van de urine zeer wisselend en wel van  $-1,4^\circ$  tot  $-2,4^\circ$ . Verder moet men natuurlijk ook hierbij rekening houden met de qualiteit en quantiteit van het voedsel. In de verhouding  $\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$  trachtte v. KORANYI eene uitdrukking te vinden voor de nierfunctie ten opzichte van de uitwisseling der anorganische en organische moleculen in de nier.

De formule is herhaaldelijk gewijzigd en verbeterd. Ik zal hierbij niet langer blijven stilstaan. Genoeg zij, dat deze methode tegenover de kritiek (HAMBURGER, HYMAN VAN DEN BERGH, STEENSMA) geen stand heeft kunnen houden.

Op het oogenblik is de bepaling van  $\Delta$  van de urine van slechts geringe practische waarde.

## HOOFDSTUK II.

---

### Bespreking van enkele methoden ter bepaling der stoornis in de nierfunctie bij nephritis.

Na hetgeen ik in de vorige bladzijden heb gezegd, is het duidelijk geworden, dat langzamerhand zich de behoefte deed gevoelen, om met fijnere methoden te trachten een beter inzicht te verkrijgen in de stoornissen der nierfunctie.

Het was immers gebleken, dat, hoe waardevolle inlichtingen de waarnemingen aan het ziekbed ook gaven, men vooral bij de nephritis te allen tijde aan verrassingen was blootgesteld. Patiënten, die jaren lang rond liepen met eene albuminurie, voortkomende uit een chronisch nierlijden, werden overvallen door uraemische verschijnselen op een oogenblik, dat niemand dit verwacht had. Op welk tijdstip de dood zou intreden, kon ook dan dikwijls niet met zekerheid gezegd worden. Sommige lijdens aan z.g.n. chronische uraemie bleven nog jaren lang in leven; anderen stierven in den eersten aanval, zonder dat vooraf kon vermoed worden, dat hun nierlijden reeds in zóó hevige mate was voortgeschreden.

Ook bij de secties vond men vaak niet-vermoede afwijkingen. Daar waren patiënten, die gedurende hun geheele leven maar weinig klachten hadden gehad. Tot voor een twintigtal jaren werden zulke klachten zelfs niet aan een nierlijden toegeschreven, doch sedert Dieulafoy ze beschreef als „petits signes du Brightisme” werden zij

beter begrepen. Welnu, zulke personen bleken bij de obductie lijdende te zijn geweest aan eene sterke sklerose van de nier, die soms tot bijna algeheele atrophie van het specifieke nierweefsel geleid had.

En evenzoo bleef men, als men voor een geval met uitgebreide oedemen stond, menigmaal in grooten twijfel. Het gelukte met de oudere methoden in vele gevallen niet, uit te maken, of deze afhankelijk waren van de laesies van het nierweefsel als zoodanig, dan wel geheel of voor een deel, van eene begeleidende hartinsufficiëntie. En toch is deze vraag, niet alleen voor de prognose, zooals in het vorige voorbeeld, maar ook voor de therapie, zooals later blijken zal, van het grootste belang. Geen wonder, dat men altijd weer naar fijnere methoden ter bepaling van de nierfunctie zocht. Voornamelijk van Fransche, maar ook van Duitsche zijde, werden deze pogingen met veel volharding doorgezet. Eene uitgebreide literatuur bestaat hierover, waarvan ik het voornaamste wensch mede te deelen. Laat ik hier terstond bijvoegen, dat het resultaat niet aan de verwachtingen heeft beantwoord. Een blik in de gewone leerboeken der interne geneeskunde is voldoende om ons hiervan te overtuigen.

Zoo is bij Senator (in het handboek van NOTHNAGEL) en in het leerboek van VON STRÜMPPELL over de functiebepaling der nier niets te vinden.

PEL, die eenige bladzijden aan deze onderzoekingsmethoden wijdt, zegt bijvoorbeeld over de inspuiting van kleurstoffen: Alhoewel de uitscheiding van deze kleurstoffen met de urine geene directe conclusies gedooft ten opzichte van die der normale urinebestanddeelen en andere stoffen, schijnt de chromo-diagnostiek in het algemeen toch aan redelijke eischen te voldoen. Echter is niet over het hoofd te zien, dat men in den regel slechts een vergelijkend onderzoek der beide nieren beoogt, *want bij de dubbelzijdige haematogene nephritis heeft de indigo-*

*karmijnmethode* geene voordeelen boven het gewone chemisch en mikroskopisch onderzoek. Nog slechter is hij te spreken over de waarde der kryoskopie, der phloridzine proef e. a.

De methoden, welke men heeft willen toepassen, zijn in verschillende soorten te verdeelen:

1. De bepaling van de waarde der nierfunctie, beschouwd uit het oogpunt van een filtratieproces. Wij zagen reeds, dat de bepaling van de chemische bestanddeelen der urine alleen, geen voldoende maatstaf gaf voor de nierwerkzaamheid. Beter zou het zijn de onderlinge verhouding der verschillende stoffen, welke zich aan *beide* zijden van het nierfilter bevinden, te bepalen en na te gaan, hoe deze wisselt, éénerzijds bij normale, anderzijds bij zieke nieren. Deze methode gaat uit van de gedachte, dat de doorlaatbaarheid van het filter, in casu de nierepithelien, bij iedere nieraandoening gestoord is. Dit onderzoek werd zeer bemoeilijkt door het lastige en tijdroovende chemisch onderzoek van het bloed, en is pas in de laatste jaren tot begin van ontwikkeling gekomen. Dat het wenschelijk zou zijn, b.v. voor één stof, als het ureum, deze beide waarden te vergelijken, vinden wij, naar ik kon vinden, het eerst uitgedrukt bij LÉON BERNARD <sup>1)</sup>, die echter de pogingen daartoe opgaf, omdat de ureumbepaling van het serum hem onoverkomenlijke moeilijkheden veroorzaakte. Op latere onderzoekingen in deze richting kom ik in volgende hoofdstukken uitvoerig terug.

Ook moet men niet uit het oog verliezen, dat, al moge een deel van het nierfilter in zijn functie gestoord zijn, de andere deelen nog zóóveel en ook zooveel méér zullen kunnen filtreren, dat de verhouding tusschen de beide waarden normaal blijft. Bovendien, zonder ons in de

---

<sup>1)</sup> LÉON BERNARD. Thèse de Paris 1900, blz. 17.

strijdvraag over de nierphysiologie hier ter plaatse te verdiepen, is de nier zeker geen eenvoudig filter, maar wordt de urine afgescheiden onder den invloed van meerdere factoren, onder welke de actieve secretie der nierepithelien waarschijnlijk eene belangrijke rol speelt.

Maar ook, afgezien van deze gewichtige principiële bezwaren, heeft men, omdat de chemische bepalingen van het bloed te veel moeilijkheden opleverden, zich tot andere methoden gewend, welke eveneens kunnen dienen, om de doorgankelijkheid (de permeabiliteit) van het nierweefsel te bepalen. Men ging er toe over het vermogen der nieren na te gaan, om stoffen, in haren aard vreemd aan het lichaam, uit te scheiden. Reeds zeer lang was door de pathologen bemerkt, dat bij nierlijders sommige stoffen, die per os werden toegediend, later in het geheel niet in de urine terug te vinden waren. HAHN<sup>1)</sup> had in 1820 reeds opgemerkt, dat de reuk van viooltjes, die ontstaat na het innemen van ol. terebinthinae, niet aan de urine te bemerken was bij lijders aan jicht. RAYER vertelt, dat het eten van asperges bij zulke lijders (met zgn. néphrite goutteuse) niet de karakteristieke geur aan de urine geeft. Talrijke observaties brachten voorts aan het licht, dat verschillende medicamenten, die aan nephritislijders in kleine, voor gezonden onschuldige doses werden toegediend, vergiftigings-verschijnselen kunnen teweegbrengen, wanneer de nierpermeabiliteit verminderd is. <sup>2)</sup> BOUCHARD publiceerde in 1873 en 1876 twee gevallen, waarbij, door het toedienen van minimale doses kwik aan nierlijders, eene doodelijke vergiftiging ontstond. Hij legt er den nadruk op, dat het noodzakelijk is, zich te overtuigen van het intact zijn der niersecretie vóór de toediening

<sup>1)</sup> Geciteerd naar ALBARRAN. Explor. des fonctions rénales, blz. 80.

<sup>2)</sup> Zie o.a. GASTINEL. Thèse de Paris 1888, Du défaut d'élimination des médicaments actifs dans les cas de lésions rénales.

van kwik of van medicamenten, die gemakkelijk giftig kunnen werken, in het bijzonder ook van de digitalis. Door CHAUVET <sup>1)</sup> werd de uitscheiding van verschillende geneesmiddelen, als het broomkali, salicylzuur, sulfas chinini en fuchsine bij gezonde en zieke nieren nagegaan. Hij kwam tot het resultaat, dat de uitscheiding bij lijders met zieke nieren, later begint, langer duurt en dat in het geheel eene mindere hoeveelheid van het medicament uit het lichaam wordt verwijderd.

Voor al de joodzouten, in het bijzonder het joodkali, werden nauwkeurig door talrijke onderzoekers in hunne uitscheiding bestudeerd, zoowel na subcutane injectie, als na gebruik per os. Al deze bepalingen leverden echter, door hare elkander tegensprekende resultaten, geene methode op, voor de kliniek bruikbaar om in een gegeven geval met zekerheid de functie der nier te bepalen.

Een nieuw tijdperk brak aan, toen in 1897 ACHARD en CASTAIGNE hunne systematische onderzoeken publiceerden over de uitscheiding van het methyleenblauw na subcutane injectie.

Zooals vermeld, had CHAUVET reeds veel vroeger kleurstoffen, en wel het fuchsine, in pillen laten innemen en de uitscheiding hiervan nagegaan. Veel resultaat had deze methode toen niet opgeleverd.

De voornaamste gegevens voor de beantwoording der vraag naar de beteekenis der methyleenblauwproef, vinden wij bij ACHARD en CASTAIGNE in eene monographie. <sup>2)</sup>

Ik zal hier niet vermelden de techniek, noch spreken over de splitsing van het methyleenblauw in zijne chromogenen. Deze zaken zijn uit de chirurgische urologie genoegzaam bekend. Bij personen met normale nieren

---

<sup>1)</sup> CHAUVET. Thèse de Paris, 1877.

<sup>2)</sup> ACHARD en CASTAIGNE. L'examen clinique des fonctions rénales, Paris 1900.

verschijnt 50 mgr. methyleenblauw, intramusculair ingespoten, na  $1\frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$  uur in de urine en duurt de uitscheiding 35—60 uren.

Men heeft hierbij te letten op:

- a. het tijdstip van het begin der uitscheiding;
- b. de duur der uitscheiding;
- c. de hoeveelheid uitgescheiden stof, hetzij als het blauw zelf, hetzij als zijn chromogeen;
- d. de veranderingen en onregelmatigheden in het rythme der uitscheiding. De eerste en derde factor zijn van het meeste belang.

De *verminderde* doorgankelijkheid der nier voor het methyleenblauw schijnt regel te zijn bij de interstitiële vormen van nephritis. Het moment van verschijnen in de urine is zeer vaak verlaat; de hoeveelheid, welke uitgescheiden wordt, is verminderd; de duur van de uitscheiding is gewoonlijk verlengd. Bovendien loopt de curve der uitscheiding zoowel bij het begin als bij het einde vlakker dan normaal. Het blauw ziet men soms pas één, twee tot drie uren na de injectie zijn maximum bereiken, terwijl de uitscheiding drie of vier dagen aanhoudt en soms nog langer voortgaat in doses, die niet meer te bepalen zijn.

Bij de chronische parenchymateuse nephritiden kan de permeabiliteit van het nierweefsel geheel *behouden* zijn, tenminste gedurende eene zekere periode. Zelfs merkten BARD e. a. op, dat eene duidelijke *verhooging* der nierdoorgankelijkheid voor de kleurstof kan bestaan. Ook is vastgesteld, dat bij deze vormen eerst wanneer zij in schrompeling overgaan, eene ondoorgankelijkheid voor het blauw kan optreden. Maar aan den anderen kant is het geen vaste regel, dat de doorgankelijkheid der nier altijd verhoogd is of normaal is gebleven, zoolang de schrompeling nog niet bestaat. ACHARD en CASTAIGNE namen enkele gevallen waar, waarbij *vermindering* van de hoeveelheid uitgescheiden blauw bestond bij patiënten, die leden

aan eene subacute nephritis met oedemen en albuminurie. De anatomische veranderingen in het nierweefsel doen ons deze afwijkingen nog niet verklaren.

Evenmin is ons trouwens de *verhoogde* doorgankelijkheid der nier duidelijk bij sommige gevallen van parenchymateuse nephritis, waarbij wij histologisch zulke belangrijke structuurveranderingen zien.

Bij de amyloïde degeneratie der nier schijnt de permeabiliteit goed behouden te zijn.

Ook in het asystolische stadium van hartlijders kan de eliminatie van het blauw vrij normaal zijn, al is in het algemeen door de oligurie en de verlangzaamde circulatie de totale uitgescheiden hoeveelheid verminderd. Wanneer, zooals bij hartlijders vaak het geval is, de nieren tevens ziek zijn, zullen hieruit, evenals bij andere nieraandoeningen, de bovengenoemde afwijkingen en onregelmatigheden in de eliminatie ontstaan. In dergelijke gevallen van hartlijden kan dus de methyleenblauwinspuiting en de bestudeering harer uitscheiding ons een inzicht geven omtrent het al of niet mede-ziek zijn van het nierweefsel.

Op bovenstaande regels komen echter uitzonderingen voor.

Zoo kan men bij ALBARRAN <sup>1)</sup> enkele gevallen vinden, waarin bij gezonde nieren de uitscheiding pas begon na 2 tot 4 uren. Ook vermeldt hij gevallen, waarbij eene zeer lichte nierafwijking bestond en het begin der eliminatie toch zeer vertraagd was. Hij haalt uit de literatuur een geval aan en heeft er zelf ook een gezien, waarin bij gezonde nieren de uitscheiding geheel wegbleef.

Nauwkeuriger gegevens omtrent de resultaten der methyleenblauwinjecties bij nephritis zijn te vinden in de dissertatie van L. BERNARD. <sup>2)</sup> Hij onderzocht hiermede

---

<sup>1)</sup> ALBARRAN. Explor. des fonct. rén. Paris 1905, blz. 90 en vlg.

<sup>2)</sup> L. BERNARD. Thèse de Paris 1900.

21 gevallen van verschillenden aard. De indeeling, die hij naar aanleiding van zijne uitkomsten maakt, is deze:

I. 2 gevallen van nephritis, waarbij de nierpermeabiliteit vermeerderd was.

II. 15 gevallen, waarbij deze licht veranderd was. Deze veranderingen waren gering. Er bestond geen duidelijk verminderde doorgankelijkheid, maar door de afwijkingen van enkele der genoemde factoren werd veroorzaakt, dat de uitscheidingskromme niet normaal was. In één geval was het *begin* der uitscheiding verlangzaamd; in 13 andere was de *duur* ervan verlengd; in één nam deze een intermitteerend verloop.

III. de overige gevallen, waarbij de permeabiliteit duidelijk verminderd was, echter in verschillenden graad.

Het resultaat is, dat geen der elementen van de uitscheidingscurve van het methyleenblauw op zichzelf absolute en vaste beteekenis heeft. De veranderingen ervan komen overeen met *verschillende* veranderingen in de nierfunctie. Ook andere organen oefenen haren invloed op de uitscheiding uit.

Volgens CHAUFFARD en CASTAIGNE <sup>1)</sup> is dat naast de nier vooral de lever. Eene *intermitteerende* uitscheiding van het methyleenblauw zou vooral bij leveraandoeningen voorkomen en wijzen op eene insufficiëntie van dit orgaan. Door tijdelijk toxische stoffen in de circulatie te doen overgaan zou namelijk de zieke lever eene remmende werking op de nierfunctie uitoefenen.

In het algemeen geeft de studie van de uitscheiding van het methyleenblauw dezelfde resultaten als die van de uitscheiding van verschillende andere stoffen, welke experimenteel in het lichaam gebracht zijn. Evenwel worden door sommige schrijvers, vooral van Fransche zijde, gevallen aangehaald, waar verschillen vielen waar

---

<sup>1)</sup> CHAUFFARD en CASTAIGNE. Soc. méd. des hôpit. 22 April 1898.

te nemen. BARD en BONNET deelen zelfs, door onderling te vergelijken de eliminatie van het blauw en van joodkali, de chronische nephritiden in drie vormen in, welke vrijwel overeenkomen met de algemeen geldende.

Alle schrijvers zijn het er over eens, dat, al is de uitscheiding van het methyleenblauw in sommige gevallen gestoord, deze stoornis *geen* maat geeft voor de hoe-grootheid der afwijking in de nierfunctie en speciaal niet van den graad der nierpermeabiliteit. Ook de prognose kan niet afhankelijk gesteld worden van de meer of mindere doorlaatbaarheid van de kleurstof.

Van Duitsche zijde zijn het voornamelijk de onderzoekingen van FRIEDRICH MÜLLER,<sup>1)</sup> welke onze aandacht vragen. Hij gaf 0.1 Gr. methyleenblauw per os en bestudeerde de quantitative uitscheiding, zoowel van de stof zelf als van de leukoproducten, van welke hij vooraf een uitvoerig overzicht geeft. Hij onderzocht slechts drie gevallen van interstitieele en één van parenchymateuse nephritis. Zijn resultaat is, dat bij de eerste de uitscheiding verlangzaamd is, bij de tweede eene versnelling of gelijk-blijven plaats vindt. De verklaring, welke hij voor dit laatstgenoemde feit opgeeft, lijkt mij zeer gewrongen. Hij meent n.l. op grond van de proeven van HEIDENHAIN, dat het methyleenblauw normaal door de epithelien der urinekanaaltjes wordt uitgescheiden. Bij chronische glomerulonephritis zijn echter de endothelien en glomerulus-epithelien zóódanig gestoord, dat ook zij de kleurstof doorlaten, evenals het eiwit. Bij chronische parenchymateuse nephritis zou de tegenwerking der epitheelcellen der nierbuisjes ontbreken en het methyleenblauw zou dan door directe transsudatie veel sneller in de kanaaltjes uitgescheiden kunnen worden. Bij interstitieele processen daarentegen is het urinefilter zoodanig verkleind, dat in het met bindweefsel

---

<sup>1)</sup> FR. MÜLLER. D.Archiv. f. klin. Mediz. 1899. No. 63. blz. 130.

omwoekerd nierweefsel vaak nog slechts enkele functioneerende weefseleilandjes voorhanden zijn. Wel veroorzaakt de verhoogde bloedsdruk eene overgroote hoeveelheid urine, maar de normale gewichtshoeveelheden kleurstof kunnen toch niet uitgescheiden worden.

Ook CASPER en RICHTER <sup>1)</sup> geven als hunne meening te kennen, dat, met erkenning van de waardevolle resultaten der methode, zij *niet* als eene algemeene proef, om de functie der niersecretie te onderzoeken, beschouwd kan worden. Eene stoornis in de methyleenblauw-uitscheiding behoeft zelfs niet altijd samen te gaan met eene stoornis in de nierfunctie.

BLUM <sup>2)</sup> zegt: „de resultaten der methyleenblauw-proef voor de nier-diagnostiek zijn uiterst wisselend en daardoor van weinig waarde. Deze methode kan ons niets anders aantoonen, dan de permeabiliteit der nieren voor *deze* speciale stof, zonder dat wij het recht hebben in het algemeen uit de resultaten een besluit te trekken omtrent eene of andere physiologische nierfunctie”.

Misschien zou met de methode nog wat meer te bereiken zijn, wanneer de quantitative bepaling in het bloed kon geschieden, maar juist in dit milieu wordt het omgezet in eene leukoderivaat en onttrekt zich zoo aan onze waarneming. Door de nieren wordt het dan weer gedeeltelijk als blauwe kleurstof uitgescheiden.

Gelijk wij reeds vermeldden, zijn, behalve het methyleenblauw, nog verschillende andere stoffen met hetzelfde doel ingespoten. Van deze noem ik nog: het rosaniline, onderzocht door LÉPINE en DREYFUS <sup>3)</sup>; het indigokarmijn door VÖLCKER en JOSEPH, <sup>4)</sup> vroeger reeds door HEIDENHAIN ge-

<sup>1)</sup> CASPER en RICHTER. Function. Nierendiagnostik 1901, blz. 69.

<sup>2)</sup> BLUM. Nierenphysiologie und function. Nierendiagnostik 1913, blz. 45.

<sup>3)</sup> DREYFUS. Thèse de Lyon 1898.

<sup>4)</sup> VÖLCKER en JOSEPH. Münch. med. Woch. 1903, No. 48, blz. 2081.

bruikt bij zijne bekende proeven, om de plaats in de nieren op te sporen, waar deze stof uitgescheiden wordt. Hij zag, dat zij in de tubuli contorti afgezonderd wordt. Ook bij deze proeven komen verschillende onderzoekers tot het resultaat, dat bij de parenchymateuse vormen van nephritis de kleurstof vroeger en sneller, bij de interstitieele later en langzamer wordt uitgescheiden.

In de laatste jaren wordt van Amerikaansche zijde door GERAGHTY en ROWNTREE aanbevolen het phenolsulfonphthaleïne, welks voordeel is, dat het in het lichaam onveranderd blijft en gemakkelijk quantitatief in de urine te bepalen is. De bestudeering der uitscheiding ervan geeft echter, voor zoover ik kon vinden, voor de interne nierziekten ongeveer dezelfde uitkomsten als andere kleurstoffen.

Ik noem dus slechts BEHRENROT en FRANK,<sup>1)</sup> die deze methode bij experimenteele en enkele gevallen van chronische interstitieele nephritis toepasten. De stof schijnt, tenminste bij de experimenteele nephritis, in de tubuli contorti te worden uitgescheiden en wel *onafhankelijk* van de urinehoeveelheid. Vooral het tijdstip van het begin der uitscheiding en de vergelijking der hoeveelheden, welke in het eerste en in het tweede uur worden uitgescheiden, zouden van belang zijn.

Zij geven als ééne hunner conclusies op, dat men *beginnende* nierlaesies, waarbij noch eiwit, noch een sediment in de urine is te vinden, met deze methode kan aantonen. Ondertusschen zijn hieromtrent nog te weinig bewijzende gevallen medegedeeld, dan dat reeds besluiten op een zoo ingewikkeld gebied als de nephritis kunnen genomen worden.

2. Geheel andere methoden, waarmede men getracht heeft, beter inzicht te verkrijgen in de stoornissen der nierfunctie, zijn de volgende:

<sup>1)</sup> BEHRENROT en FRANK. Zeitschr. für exper. Path. und Therapie 1913, Bd. 13, afl. 1.

A. Spuit men bij dieren of bij menschen phloridzine (een glucosied) in, dan treedt na eenigen tijd (10- 15 min.) glycosurie op. Deze phloridzine-diabetes, door VON MERING in 1886 voor het eerst ontdekt, is een echte renale diabetes. Het suikergehalte van het bloed blijft hierbij of normaal of neemt zelfs in hoeveelheid af. Zeer waarschijnlijk is hierbij een actief nierproces in het spel, al kennen wij het mechanisme daarvan niet. Behalve glycosurie treedt na de injectie tevens polyurie op. Spuit men 10 mgr. phloridzine in, dan wordt in het eerste half uur 1—2 gr. suiker uitgescheiden. Het lag nu voor de hand te vermoeden, dat bij ziekte der nier, deze functie gestoord zou blijken te zijn. In Frankrijk is zij vooral toegepast door DELAMARE en ACHARD, in Duitschland door CASPER en RICHTER.<sup>1)</sup>

Volgens ALBARRAN<sup>2)</sup> kan men drie gevallen onderscheiden:

a. Regelmatige suikeruitscheiding, voorkomende bij nieraandoening.

Meestal wordt dan wel te *weinig* suiker uitgescheiden, maar DELAMARE en JOUFFRAY<sup>3)</sup> beschrijven beiden enkele gevallen van chronische nephritis, waarbij de suiker in normale hoeveelheid in de urine verscheen.

b. Onregelmatige suikeruitscheiding zonder nieraandoening. Deze kan ontstaan door voorbijgaande veranderingen der nierfunctie, die niet overeenkomen met anatomische laesies. Meest wordt de suiker in te kleine hoeveelheid uitgescheiden. Maar ook is hyperglycosurie waargenomen, vooral bij acute infectieziekten (febr. typh., pneumonie, acuut gewrichtsrheuma). Eveneens bij chronische aandoeningen, als emphyseem, arteriosklerose, alcoholisme.

c. Onregelmatige suikeruitscheiding bij bestaande nier-

<sup>1)</sup> Function. Nierendiagn. 1901 blz. 95.

<sup>2)</sup> ALBARRAN. l. c. blz. 158.

<sup>3)</sup> DELAMARE. Thèse de Paris 1899. JOUFFRAY. Thèse de Lyon 1903.

aandoening, waarbij tevens de hoeveelheid suiker in de urine in te kleine hoeveelheid aanwezig is. Dit is wel de meest voorkomende vorm van uitscheiding bij nephritis. Er wordt soms slechts eene zeer geringe hoeveelheid suiker door de nier afgezonderd, ja, in enkele gevallen ontbrak de glycosurie totaal. Maar constant is ook dit verschijnsel niet. Verder ziet men dit feit bij *alle* vormen van nier-aandoening; van af eene lichte albuminurie tot aan de zware vormen van parenchymateuse en interstitieele nephritis, zonder dat de hoeveelheid suiker in de urine in eenig verband staat tot den ernst der aandoening. Zoolang wij trouwens niet weten, welk deel der nierfunctie wij feitelijk meten bij de renale diabetes, noch weten in welk deel van het functioneerend parenchym dit proces plaats vindt, is het niet waarschijnlijk dat deze proef ons bij de beoordeeling der *stoornis* dier functies verder zal brengen. Hoe groot het belang der phloridzine-proef dus ook voor de physiologie is, voor de geneeskundige kliniek is zij practisch nog niet bruikbaar.

B. Ditzelfde geldt van de methode, welke hierop berust, dat de nier in staat is door synthese hippuurzuur te vormen uit benzoëzuur en glyocol. Men kan eenen patient eene bepaalde hoeveelheid benzoëzuur per os toedienen. Door nu de hoeveelheid uitgescheiden hippuurzuur in de urine te bepalen en deze te vergelijken met die, welke een gezond mensch uitscheidt onder dezelfde voorwaarden, meende men een maatstaf te hebben voor de hippuurzuurvorming en dus voor de functie van het nierparenchym.

Reeds JAARSVELD <sup>1)</sup> en STOKVIS vonden, dat bij verschillende vormen van nierlijden beperkte of belemmerde hippuurzuur-uitscheiding direct van eene beperkte of be-

---

<sup>1)</sup> JAARSVELD. De invloed van nieraandoeningen op de vorming van hippuurzuur. Dissertatie Amsserdam 1879.

lemmerde vorming dier stof in de nieren afhankelijk is. Deze belemmerde of opgeheven vorming hield echter geen gelijken tred met de intensiteit der nieraandoening. Ook bleek, dat, naast de nieren, in de lever, in het darmkanaal en in de spieren hippuurzuur kan gevormd worden, waaruit volgt, dat de hippuurzuuruitscheiding *geene* maat is voor de hippuurzuurvorming in de nieren. In eenige gevallen van chronische nephritis is deze methode nadien echter weer toegepast. Men vindt eene opgave daarvan bij ASCOLI, <sup>1)</sup> in tabel XIV van zijn boek over uraemie. In den tekst zegt hij van de methode, dat zij *geene* waarde heeft voor de beoordeeling der nierfunctie door het wisselende en inconstante harer uitkomsten.

3. Voor eenige jaren beschreef WOHLGEMUTH <sup>2)</sup> eene methode tot onderzoek der nierfunctie, welke berust op het feit, dat in iedere normale urine een diastatisch of amylolytisch ferment voorkomt. Hij vond nu, dat bij nieraandoeningen de hoeveelheid van dit ferment belangrijk verminderd of geheel afwezig is. Wellicht heeft deze methode eene zekere waarde bij de vergelijking der urine, afzonderlijk opgevangen uit linker en rechter nier: voor de interne nierziekte heeft zij *geene* verdere praktische toepassing gevonden. De uitscheiding hangt immers niet alleen af van het uitscheidingsvermogen der nier, maar ook van de vorming van het diastatische ferment in het organisme (in casu het pancreas) en de resorptie in het bloed. Reeds bij gezonde personen is de hoeveelheid in de urine te veel wisselend, dan dat men bij nieraandoeningen daaruit gevolgtrekkingen kan en mag maken.

Zoo zien wij dus, dat alle deze methoden, met hoeveel nauwkeurigheid en ijver ook bestudeerd, ons niet veel

<sup>1)</sup> ASCOLI. Vorlesungen über Uraemie 1903.

<sup>2)</sup> WOHLGEMÜTH. Berl. klin. Wochenschr. 1910, No. 31.

Zie ook: WIJNHAESEN. Berl. klin. Wochenschr. 1910, blz. 2107.

NEUMANN. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. III, blz. 164.

verder hebben gebracht in de beoordeeling der nierfunctie. Zij hebben onze kennis omtrent het doorlatingsvermogen der nieren belangrijk uitgebreid. Geen heeft echter voldaan aan de voorwaarden, welke wij zoo gaarne eraan wilden stellen, n.l. om precies in ieder geval te weten te komen, hoeveel de zieke nier van hare functie ingeboet heeft en over hoe groote reservekracht het overblijvend parenchym nog beschikt.

In het algemeen volgt uit de toepassing dezer methoden slechts dit, dat bij parenchymateuse nephritis de permeabiliteit van het nierweefsel voor verschillende stoffen òf is behouden òf zelfs is vermeerderd; dat bij interstitieele nephritis de doorgankelijkheid verminderd is. Een maatstaf voor de beoordeeling daarvan geven zij echter niet.

---

### HOOFDSTUK III.

#### De verschillende indeelingen der chronische nephritiden.

In de voorgaande bladzijden is reeds herhaaldelijk gesproken over chronisch-parenchymateuse en chronisch-interstitieele nephritis. Inderdaad is men al sedert de eerste onderzoekingen over nierontsteking gedwongen geweest, om tusschen deze verschillende vormen, zoowel uit klinisch als uit pathologisch-anatomisch standpunt, eene scheiding te maken. Men heeft daarbij de benaming „*nephritis*” behouden, hoewel het mikroskopisch onderzoek der organen niet altijd het recht gaf, om eene echte ontsteking van het nierweefsel aan te nemen.

Hier een historisch overzicht te geven van de vormen en indeelingen der chronische nephritiden is niet mogelijk. In de verschillende handboeken (SENATOR, GILBERT en THOINOT) kan men dat uitvoerig vinden. Alleen de veranderingen in de opvattingen, zooals die in de laatste 10—15 jaren zijn ontstaan, wil ik hier kort vermelden.

Als uitgangspunt neem ik de indeeling van SENATOR,<sup>1)</sup> omdat deze tot op het huidige oogenblik in de praktijk het beste voldoet.

Hij verdeelt de chronische nephritiden in:

1. Chronische diffuse nephritis zonder induratie (chronische parenchymateuse nephritis).
2. Chronische nephritis met induratie (nierschrompeling).
  - a. Secundaire induratie (secundaire schrompelnier).
  - b. Primaire induratie (chronische interstitieele nephritis).
  - c. Arteriosklerotische induratie.

---

<sup>1)</sup> SENATOR. Die Erkrankungen der Niere, in het Handboek van Nothnagel 1899, blz. 159.

Behalve de schrompelnier, wordt van eene nadere benaming, die in verband staat met het makroskopische beeld, afgezien. Er zijn natuurlijk vormen, die in geene der onderafdeelingen zijn te rangschikken, maar ik geloof, dat hieraan in geen stelsel te ontkomen is. Deze indeeling wordt, zooals gezegd, ongeveer overal nog gevolgd, slechts heeft de naam induratief dien van interstitieel niet kunnen vervangen. SENATOR zelf is overtuigd, dat zijne indeeling min of meer kunstmatig is en dat zij alleen kan dienen „zum Zwecke der Orientirung” en dat talrijke overgangsvormen voorkomen. Vooral tusschen den ontaardings-toestand der nier (bijv. bij acute infectieziekten, bij tuberculose enz.) en de parenchymateuse nephritis is het soms moeilijk eene scherpe grens te trekken.

Hij vindt dan ook de pogingen om de onderafdeelingen nog meer te splitsen ondoelmatig, juist om die overgangsvormen.

Ongeveer in hetzelfde jaar, waarin het  $\bar{\text{E}}$ werk van SENATOR (1899) verscheen, begonnen in Frankrijk en Deutschland de talrijke proefnemingen, om door nieuwe methoden een beter inzicht in de stoornissen der nierfunctie te krijgen. In het vorige hoofdstuk heb ik daarvan een kort overzicht gegeven. Dat men zou beproeven eene indeeling der nephritiden te maken, steunende op de verkregen resultaten, was van te voren reeds te verwachten. Wij zullen zien, dat deze pogingen tot op heden niet veel practisch resultaat hebben gehad, tenminste in Deutschland.

Over de veranderde denkbeelden in de nierpathologie krijgen wij het beste inzicht door het groote referaat, dat FRIEDRICH MÜLLER <sup>1)</sup> in 1905 gaf in de Deutsche Pathologische Gesellschaft.

---

<sup>1)</sup> FR. MÜLLER, Verhandl. der Deutschen Path. Gesellsch. Méran 1905, Ergänzungsheft. blz. 64.

Na de vóór dien tijd heerschende opvattingen over de chronische nephritiden uiteengezet te hebben, zegt hij:

Die Aufgabe, das Wesen einer Krankheit zu erkennen, kann nicht ihr höchstes Ziel darin erblicken, dass am Krankenbett mit möglichster Genauigkeit die Veränderungen vorausgesetzt werden, welche post mortem auf dem Sektionstisch zu finden sind. Wichtiger dürfte es sein, *die Ursache* der Erkrankung zu suchen, und von dieser auszugehen. Während man sich früher damit begnügte, die bei der Obduktion gefundenen Organveränderungen als die Ursachen der im Leben beobachteten Krankheitssymptome aufzufassen, betrachten wir heute diese pathologisch-anatomischen Alterationen der Organe nicht mehr als die letzten und eigentlichen Ursachen, sondern vielmehr als *Erscheinungen* der Krankheit, welche den intra vitam beobachteten Symptomen ebenbürtig sind, und wir suchen die Schädlichkeiten aufzudecken, welche sowohl zu diesen Organveränderungen als auch zu den damit im Zusammenhang stehenden Funktionsstörungen geführt haben.

Uitgaande van dit principe komt hij er van zelf toe, om als grondslag zijner indeeling de *aetiologie* der chronische nephritiden te nemen. Hij onderscheidt op deze wijze:

I. de ascendeerende nephritiden, ontstaande in aansluiting aan eene infectie van het nierbekken, dus pyelonephritiden. In vele gevallen is de colibacil de oorzaak, maar ook andere bacteriën kunnen in aanmerking komen.

II. Haematogene en daarom dubbelzijdige nierziekten, veroorzaakt door een bekend gif.

a. anorganische of organische giften. Deze nephritiden kunnen weer acuut (sublimaat enz.) of chronisch (lood, alcohol) zijn.

b. de nieraandoeningen bij stofwisselingsziekten als diabetes, jicht. Als onderdeel hiervan beschouwt hij

de nierziekten op constitutioneele basis, voorkomende bij vetzucht, neurasthenie en hereditair belast zijn. Wellicht behoort hiertoe de arteriosklerose.

- c. de zwangerschapsnephritiden.
- d. onder de oorzaken der nieraandoeningen zijn de *infectieziekten* van 't meeste belang, hetzij door directe inwerking der bacteriën, hetzij door de werking der toxinen op de nier. Behalve de acute infecties, welke ik niet alle wil opnoemen, behooren hiertoe ook de tuberculose en de lues.

Een groot bezwaar van deze indeeling is, dat wij van een zeer groot aantal gevallen van chronische parenchymateuse nephritis de oorzaak niet kennen. Daar echter in vele gevallen wél zeker eene infectie of chronische intoxicatie is voorafgegaan, mag men volgens MÜLLER de kryptogenetische niet als eene groep met eene *bijzondere* oorzaak opvatten. De moeilijkheid ligt hierin, dat de symptomen zich zóó langzaam ontwikkelen, dat men niet precies weet, wanneer de ziekte begonnen is. Het niergif blijft waarschijnlijk weken- en maandenlang in het lichaam en werkt langzaam op de nieren in, niet alleen na chronische ziekten als tuberculose en lues, maar ook na *acute* infectieziekten.

Wat betreft de chronische interstitieele nephritis, deze houdt MÜLLER voor een genezingsstadium der chronisch-diffuse nierziekte. Door de bindweefselvermeerdering en voortschrijdende schrompeling ontstaat echter een *blijvend defect*. Zij stelt dus een *afgeloopen toestand*, geen *actief proces* voor, al heeft dit dan ook evengoed zijne gevaren als b.v. eene schrompeling der kleppen na eene acute endocarditis.

Ook bij de genuine schrompelnier is waarschijnlijk eene langdurige gifwerking in het spel. Op grond van de waarneming, dat aan vele gevallen van schijnbaar genuin-ontstane nephritiden toch eene zeer lang geleden scarla-

tina ten grondslag ligt, meent FR. MÜLLER ook voor de andere gevallen eene acute infectieziekte in de kinderjaren als oorzaak te mogen aannemen. Op grond van deze redeneering bestaat dan ook volgens hem geen diepgaand onderscheid tusschen primaire en secundaire schrompelnier. MÜLLER stelt verder voor, de nieraandoeningen, welke slechts van degeneratieven aard zijn of bij welke de ontstekingachtige natuur niet boven allen twijfel verheven is, *nephrosen* te noemen. Intusschen heeft noch zijne indeeling noch deze benaming ingang gevonden.

Na MÜLLER zijn het vooral de chronische interstitiële nephritiden geweest, welke nader zijn bestudeerd. Zooals wij zullen zien, zijn de onderzoekers in Duitschland m.i. daarin niet gelukkig geweest. Wel heeft men zooveel mogelijk de klinische gegevens in het oog gehouden, maar voor een groot deel is men toch weer tot de pathologisch-anatomische zijde van het vraagstuk teruggekeerd en heeft men getracht een verband te vinden tusschen de functiestoornis en de mikroskopische structuurveranderingen. Zeer duidelijk komt dit o.a. uit in het pas verschenen (1914) werk van VOLHARDT, over de chronische nephritis.

Van de velen, die dezen weg gevolgd hebben, wil ik er drie noemen, JORES, VOLHARDT en FREY.

Het had de aandacht getrokken van JORES,<sup>1)</sup> dat hij bij de gevallen van schrompelnier zulk een groot verschil zag in den *graad van harthypertrophie*. Nu eens was deze zeer sterk, dan weer in geringe mate ontwikkeld. Ook vóór hem was dit reeds herhaalde malen geconstateerd, maar er was nooit zoo zeer op gelet. Het al of niet-bestaan eener harthypertrophie bleek hem onafhankelijk te zijn van den duur der ziekte, van het beroep van den patient

---

<sup>1)</sup> JORES. D. Arch. f. klin. Mediz. 1908. Bd. 94, blz. 1.

of van den voedingstoestand. De harthypertrophie is dus gebonden aan bepaalde *vormen* van schrompelnier.

Die vorm, welke *met* harthypertrophie gepaard gaat, is de genuïne schrompelnier, de „*rote Granularnieren*”. Bloedsdruk hierbij 180—220 mM. Hg. systolisch (Riva-Rocci). Mikroskopisch: interstitieele woekering, met compensatorische vergrooting van het parenchym. Sterke arteriosklerose van de kleine arterien. De andere soort schrompelnier *zonder* harthypertrophie laat zich niet zoo gemakkelijk begrenzen. De nier is hierbij meer bleek-grauw van kleur. Mikroskopisch: het beeld van eene chronische glomerulonephritis met meer of minder sterke parenchymdegeneratie en weinig sklerose van de kleine nierarterien. Bloedsdruk niet hooger dan 160 mM. Hg. Dit is de *secundaire schrompelnier*.

Het schrompelings-proces behoeft bij de roode gegranuleerde nier niet sterk te zijn, het is soms zelfs minder sterk dan bij den tweeden vorm. Het verschil in harthypertrophie heeft dus *niets* te maken met de verschillen in weefselvernietiging.

Zooals men ziet is het onderscheid met de indeeling van Senator niet erg groot en wordt slechts het verschijnsel der harthypertrophie meer op den voorgrond gesteld. Een belangrijk verschil is echter gelegen in de opvatting over het wezen der primaire schrompelnier (roode gegranuleerde nier). JORES vond hierbij in de kleine arterien eene verdikking (sklerose) van den vaatwand, maar niet alleen in de nier. Ook in vele andere organen vond hij die aandoening van de kleinste arterien. Soms, maar lang niet altijd, gaat het proces over op de groote vaten en vindt men ook makroskopisch teekenen van arteriosklerose. Hij acht het nu waarschijnlijk dat en harthypertrophie en arteriosklerose dier kleinste orgaanarterien als oorzaak hebben eenen primairen kramptoestand van die arterien, onder invloed van een schadelijk, nog onbekend agens.

De vernauwing der kleinere arterien geeft weer eene functioneele meer-belasting van den vaatwand en zoo arteriosklerose. Echte arteriosklerose is dit niet, want er is geene *degeneratie* van den vaatwand, maar in den beginne slechts eene hypertrophie der elastische en musculaire elementen.

De arteriosklerose en de harthypertrophie bij de genuïne schrompelnier zijn dus volgens JORES, verschillend gelocaliseerde reacties van het vaatsysteem op dezelfde schadelijke inwerking. Daarbij blijft de doorlaatbaarheid van de nier voor de verschillende stoffen meest normaal; ook klinisch is van retentie niets te bemerken. Er is weinig neiging tot uraemie. Het geheele ziektebeeld zou ontstaan door *buiten de nier* gelegen oorzaken. Het is dus geen eigenlijke *nephritis*, maar eene algemeene *vaatziekte*. De patienten, lijdende aan eene roode gegranuleerde nier gaan dan ook dood aan hartinsufficiëntie en apoplexie. Het ziektebeeld vertoont uit den aard der zaak vele overgangen naar de arteriosklerotische schrompelnier. Gelijken men ziet heeft deze opvatting zeer veel overeenkomst met de oude theoriën van GULL en SUTTON, die reeds in 1872 de oorzaak van de schrompelnier zochten in eene primaire ziekte der niervaten (arterio-capillary fibrosis). Verschil met de opvattingen van JORES vind ik slechts hierin, dat deze laatste de aandoening beschrijft als eene *algemeene* vaataandoening, terwijl de Engelsche schrijvers haar slechts *in de nieren* localiseerden.

Tegen de meening van JORES is vooral van pathologisch-anatomische zijde aangemerkt, dat men bij schrompelnier met harthypertrophie wel den verdikten vaatwand der kleine arterien in de *nier* vindt, maar dat deze vaak ontbreekt in de andere organen, wat dus *tegen* eene *algemeene* vaataandoening pleit.

VOLHARDT <sup>1)</sup> is het in menig opzicht met JORES eens.

<sup>1)</sup> VOLHARDT. Congr. für innere Medizin 1910 blz. 735.

Evenals deze onderscheidt hij het beeld der roode gegranuleerde nier, welke klinisch eene hartziekte, anatomisch eene vaatziekte is. De N- en NaCl-uitscheiding, door hem uitvoerig nagegaan bij dezen vorm, geven normale verhoudingen. Ook het verdunnings- en concentratie-vermogen der nier is behouden.

VOLHARDT onderscheidt hiernaast eveneens de *secundaire schrompelnier*, ontstaande uit eene ontstekingsachtige nephritis. Hierbij is de doorlaatbaarheid wel gestoord. Ureum en NaCl kunnen, noch in sterke concentraties, noch absoluut, geheel uitgescheiden worden. De wateruitscheiding is verlangzaamd en vooral het concentratie-vermogen der nieren is verloren gegaan (hyposthenurie). De dood volgt door uraemie. Terwijl men bij de gegranuleerde nier cardiale oedemen ziet optreden, komen bij dezen vorm echte nephritische oedemen voor.

Klinisch zijn de verschillen tusschen beide niet moeilijk op te merken. Er zijn echter vormen van schrompelnier, die zoowel de sterke harthypertrophie van de roode gegranuleerde nier, als de eigenlijke zware niersymptomen eener secundaire schrompelnier geven. Dit zijn de genuïne schrompelnieren, die met uraemie eindigen.

VOLHARDT onderscheidt deze afzonderlijk als *combinatievorm*, dus: roode gegranuleerde nier, gecombineerd met echte nephritis. Ook anatomisch vindt men hierbij een samengaan van vaat- en nierafwijkingen. Uit den aard der zaak is deze vorm van nephritis de meest voorkomende.

Naast deze drie onderscheidt hij nog een vierden vorm, *zonder* bloeddrukverhooging, waarschijnlijk een secundairen vorm, die weinig voorkomt, en eigenlijk alleen albuminurie geeft.

FREY <sup>1)</sup> kan zich met deze indeeling slechts ten deele vereenigen en geeft op grond van klinische waarnemingen de volgende indeeling:

<sup>1)</sup> D. Arch. f. klin. Mediz. 106, 1912, blz. 347.

1. Arteriosklerotische schrompelnier.
2. Vasculaire schrompelnier (= roode gegranuleerde nier).
3. Vasculaire parenchymateuse schrompelnier (= combinatievorm, zie boven).
4. Parenchymateuse schrompelnier (= secundaire schrompelnier).
5. Secundaire schrompelnieren.

Kan men den gedachtengang der beide vorige schrijvers nog volgen, het is mij niet gelukt; het nut en de redenen der meerdere onderscheidingen en der veranderde benamingen, welke FREY voorstelt, te begrijpen. Zij berusten op te subtiële veranderingen van het concentratievermogen der nier en van den bloedsdruk, dan dat men hierop eene verregaande specificëering der verschillende vormen van schrompelnier zou mogen doen berusten.

Zooals men uit het bovenstaande ziet, stellen deze onderzoekers de dualistische leer over het wezen der chronische nephritiden weer op den voorgrond. De genuine schrompelnier zou iets geheel anders zijn dan de parenchymateuse nephritis en dan de secundaire schrompelnier, terwijl men jarenlang toch meende, dat beide eigenlijk het gevolg van éénzelfde soort proces waren. Wij zullen zien, dat ook in Frankrijk deze twee zienswijzen tegenover elkander staan.

Hoewel het mijn plan is in 't bijzonder de onderzoekingen van de school van WIDAL nog nauwkeuriger te bespreken <sup>1)</sup>, wil ik hier toch reeds opmerken, dat de vormen van nephritis, hierboven genoemd, in zeer vele opzichten overeenkomen met de klinische indeeling van dezen onderzoeker. De „rote Granularniere” geeft geheel dezelfde symptomen als de „néphrite avec hypertension (hypertensive)” van WIDAL en CASTAIGNE. De

<sup>1)</sup> Zie hoofdstuk VI.

beschrijving van het ziektebeeld, dat VOLHARDT geeft van de secundaire schrompelnier, stemt volkomen overeen met het „syndrome azotémique” <sup>1)</sup>, terwijl aan beide het stadium der „néphrite hydropigène” <sup>1)</sup> voorafgaat. Dat de combinatievormen en arteriosklerotische schrompelnier door beiden beschreven worden, spreekt van zelf. Maar ook de vierde vorm van VOLHARDT, de nephritis zonder bloedsdrukverhooging, met alleen albuminurie en goede doorgankelijkheid der nieren, vindt haar evenbeeld in de „néphrite chronique albumineuse” <sup>1)</sup>, zooals die door CASTAIGNE is beschreven.

Op geheel anderen grondslag berust de indeeling, zooals die door de Tübinger school <sup>2)</sup> in de laatste jaren wordt voorgestaan. De nier is opgebouwd uit twee systemen, een vaat- en een buizensysteem, een vasculair en een tubulair deel. Elk van deze beide kan ziek zijn. Reeds AUFRECHT <sup>3)</sup> beproefde de chronische nephritiden te onderscheiden in vasculaire en tubulaire vormen; trouwens eigenlijk berust de indeeling in interstitieele en parenchymateuse nephritis voor het grootste deel evenzeer hierop. SCHLAYER en zijne medewerkers HEDINGER, TAKAYASU e. a. hebben nu, op grond van het verschillend uitscheidingsvermogen van elk der beide systemen, nauwkeurig de *topografische* indeeling der nieraandoeningen trachten vast te stellen. Het gelukt namelijk bij dieren door het inspuiten van verschillende vergiften of het tubulaire of het vasculaire (glomerulus)-systeem ziek te maken. Stelden zij nu bij dieren één van beide systemen op deze manier grootendeels buiten functie, dan bleek dat sommige stoffen niet of zeer langzaam, andere wél werden uitge-

---

<sup>1)</sup> Zie blz. 41.

<sup>2)</sup> D. Arch. f. klin. Mediz. Bd. 98, 1909, blz. 17; Bd. 101, 1910, blz. 333; Bd. 102, 1911, blz. 311.

<sup>3)</sup> AUFRECHT, D. Arch. f. klin. Med., Bd. 32, blz. 572. 1883.

Hij noemt ze glomerulonephritis en epitheliale nephritis.

scheiden door de zieke nieren. Deze laatste passeerden dus het systeem, dat door de injectie in zijne functie *niet* gestoord was.

Zoo vernietigen chroom, sublimaat en aloïne de tubuli contorti en laten de glomeruli intact. (antharidine, arsenicum beschadigen voornamelijk de glomeruli. Het bleek nu, dat bij de tubulusbeschadiging de uitscheiding van joodkali en keukenzout sterk beïnvloed wordt, terwijl bij glomerulusbeschadiging de melksuiker en de wateruitscheiding gestoord worden. Door de uitscheiding van deze stoffen (na toediening per os en intraveneus) in de urine na te gaan, zou het dus mogelijk zijn de *plaats* der nier-aandoening, zoowel in het dierexperiment als in de menschelijke pathologie, te bepalen.

Hyposthenurie (uitscheiden eener dunne urine) kan het gevolg zijn van eene overprikkeling der niervaten (vasculaire hyposth.) of van het verlies van het concentratievermogen van het tubulus-epitheel (tubulaire hyposth.). Zoo kan ook de oligurie op twee wijzen ontstaan.

Door v. MONAKOW <sup>1)</sup> wordt hier nog bijgevoegd als maat voor de glomerulusfunctie de uitscheiding van 20 gram ureum. Men heeft op grond van een en ander deze verdeeling gemaakt:

|                   |   |              |
|-------------------|---|--------------|
| vasculaire        | } | nephritiden. |
| tubulaire         |   |              |
| vasculo-tubulaire |   |              |
| tubulo-vasculaire |   |              |

De zuivere vasculaire vorm komt bij den mensch voor als acute en als chronische vasculaire nephritis. De zuivere tubulaire vorm zou echter zeer zeldzaam zijn. Meestal is uit de proeven, volgens SCHLAYER toegepast, te besluiten, dat *beide* systemen bij nephritis ziek zijn, al kan de uitscheiding van de ééne stof beter geschieden dan die van

<sup>1)</sup> D Arch. f. klin. Mediz. Bd. 102, blz. 248.

de andere. Dit stemt overeen, met wat wij reeds lang weten omtrent het mikroskopisch beeld der nephritis.

De vasculaire chronische nephritiden komen vrijwel overeen met de gewone primaire of secundaire schrompelnier. SCHLAYER onderscheidt hiervan weer een polyurischen en een oligurischen vorm, al naar gelang het vaatsysteem in een toestand van overgevoeligheid of van verminderde prikkelbaarheid verkeert.

SCHLAYER<sup>1)</sup> legt er den nadruk op, dat zijne methode *geen* goede maat is voor de nauwkeurige *functie*bepaling van ieder systeem, maar slechts aanwijzingen geeft omtrent de *plaats*, waar de voornaamste laesie is gezeteld.

Een weinig verder zegt hij echter, dat het anatomisch onderzoek (dat dan toch het eenige is, om ons van de waarheid zijner stellingen te overtuigen) slechts in beperkte mate eene verdere contrôle kan geven. Wanneer de uitscheiding der verschillende bovengenoemde stoffen geheel normaal verloopt, kan toch zeer wel eene anatomische afwijking bestaan.<sup>2)</sup> Waarschijnlijk nemen dan de compensatorisch hypertrophische gezonde deelen de taak van het zieke weefsel over. Aan den anderen kant behoeven afwijkingen in de uitscheiding der verschillende stoffen en vooral van de melksuiker nog niet altijd met anatomische afwijkingen gepaard te gaan. Dit wordt dan zoo verklaard, dat een glomerulus reeds zeer sterk in zijne functie gestoord kan zijn, terwijl wij met onze histologische methoden daarin nog geene veranderingen kunnen ontdekken. Vooral dit laatste lijkt mij een zeer zwak punt bij de toepassing op den mensch.

In het leerboek van Prof. PEL<sup>3)</sup> worden deze onder-

---

<sup>1)</sup> D. Arch. Bd. 101. blz. 341.

<sup>2)</sup> Zoo beschrijft CONZEN (D. Arch. für kl. Med. Bd. 108. 1912. blz. 370) 3 gevallen van parenchymateuse nephritis met veel eiwit, waarbij alle bepalingen volgens SCHLAYER normaal uitvielen.

<sup>3)</sup> Blz. 268.

zoekingen op nog andere gewichtige gronden aan kritiek onderworpen. Vooral moet ons het feit, dat de uitkomsten, verkregen bij *acute* nephritiden, die bij *dieren* zijn opgewekt door sterk werkende *chemische* stoffen, in toepassing worden gebracht bij *chronische* nephritiden bij den *mensch* (waarvan wij de aetiologie meest in het geheel niet kennen), bij het beoordeelen dier uitkomsten, tot groote voorzichtigheid aanmanen.

Het is merkwaardig op te merken, dat NaCl, waarvan op het voetspoor van VON KORANYI steeds werd aangenomen, dat het in den glomerulus met het water werd uitgescheiden, nu in eens volgens SCHLAYER door het tubulaire deel der nier gesecerneerd wordt.

Wanneer men bij de Fransche schrijvers de indeeling der chronische nephritiden nagaat, bemerkt men, dat deze in het algemeen niet veel verschilt van de oudere Duitsche indeeling. Hoe kan het ook anders, waar door BRIGHT, CHRISTISON, RAYER, SOLON, BARTELS, FRERICHs en ROSENSTEIN zoo afdoende de verschillende hoofdtypen waren opgesteld?

Tot voor enkele jaren stonden echter, wat betreft de pathogenese der chronische nephritiden, nog twee partijen tegenover elkaar. Het verschil liep voornamelijk over het vraagstuk van de uniteit of dualiteit van het wezen der chronische parenchymateuse en interstitieele nephritis. LÉON BERNARD valt degenen, die beide houden voor eenzelfde proces, heftig aan met de volgende woorden: <sup>1)</sup>

Aussi bien sont-ils (n.l. de twee vormen van chronische nephritis) trop conformes à la réalité des faits, pour que leur existence soit contestable; il a semblé impossible, même aux adversaires des théories dualistes, d'adopter la conception uniciste dernière,

<sup>1)</sup> Les fonctions du rein dans les néphrites chroniques. Thèse de Paris, 1900.

celle de LÉCORCHÉ et TALAMON. Si l'anatomie pathologique s'est montrée impuissante à expliquer la différenciation de la néphrite parenchymateuse et de la néphrite interstitielle, et par conséquent à justifier cette terminologie, au point de vue clinique cependant, ces deux évolutions morbides, ou mieux, ces deux affections rénales subsistent après toutes les controverses de ce siècle, avec toute leur autonomie symptomatique, avec toute leur évolution spéciale, qui créent entre elles une indépendance essentielle.

Ongelukkigergwijze is ééne van de methoden, waarmede hij deze stelling tracht te bewijzen, de vergelijking van de giftigheid van het serum met die van de urine door middel van intraveneuse injectie bij konijnen. Zooals deze methode door hem wordt toegepast mag zij echter, na de kritiek, welke er op is uitgeoefend, voor het oogenblik niet in aanmerking komen.

Van de vele Fransche onderzoekers, die hierover hebben geschreven, neem ik als tegenstander van die leer DIEULAFOY, die reeds in 1877 zijne stem hiertegen had verheven.

In zijn bekend leerboek <sup>1)</sup> gaat hij dan ook van deze grondstelling uit:

Bij *alle* chronische nephritiden vindt men *diffuse* veranderingen, meer of minder algemeen verbreid, van het klierweefsel, het vaatstelsel en het bindweefsel. Er is dus geen reden om in *absoluten* zin de oude indeeling in parenchymateuse en interstitieele nephritis vol te houden. Wel kunnen de anatomische laesies van het orgaan *ongelijk* verdeeld zijn; nu eens is de ééne soort weefsel meer aangedaan, dan weer de andere. Maar dit zijn slechts variëteiten van éézelfde proces. De aandoening blijft diffuus. Of men groote of kleine nieren, witte of roode

---

<sup>1)</sup> DIEULAFOY, Manuel de pathologie interne, 1908. Deel III, blz. 44.

nieren, gegranuleerde of atrophische nieren vindt, alles hangt af van de snelheid of langzaamheid van de voortschrijding van het ziekteproces en ook van den aard der toxinen of vergiften. Hoe dit ook zij, er bestaat *altijd* neiging tot destructie van het orgaan, tot vernietiging der functie. Hierdoor lijdt het uitscheidingsvermogen der nieren steeds meer en komt het ten slotte tot uræmie. Alleen voor het gemak van de anatomische herkenning, beschrijft hij afzonderlijk de chronische nephritiden met groote nieren en die met kleine nieren. De meest voorkomende is echter de overgangsvorm, welke tusschen beide in staat (les formes intermédiaires). De vorm met groote nieren beantwoordt aan de parenchymateuse, die met kleine nieren aan de interstitieele nephritis.

CHAUFFARD en LAEDERISCH <sup>1)</sup> stellen eveneens den duur der ziekte in verband met het meer of minder snel verloop op den voorgrond en onderscheiden:

a. chronische nephritiden, die snel verloopen (duur 3 maanden tot een jaar gemiddeld).

b. chronische nephritiden, die langzaam verloopen.

c. " " die zeer langzaam verloopen.

Daar dit natuurlijk eene indeeling is, waaraan men in de kliniek niets heeft, omdat men op een gegeven tijdstip in de meeste gevallen niet kan zeggen hoe lang de ziekte zal duren, worden bij de beschrijving der ziektebeelden nadere omschrijvingen gegeven en blijkt het, dat:

de eerste vorm overeenkomt met de gewone parenchymateuse nephritis met oedemen en veel albumen in de urine;

de tweede het beeld geeft van wat wij noemen de secundaire schrompelnier met al hare gevolgen;

de derde (door hen ook genoemd atrophische of interstitieele nephritis) de genuïne schrompelnier voorstelt.

<sup>1)</sup> GILBERT et THOINOT, Traité de Médecine. Deel XXI, 1909, blz. 261.

Hierbij wordt ook de arteriosklerotische schrompelnier gerekend.

Een geheel nieuw inzicht in de onderscheidingen tusschen de verschillende vormen van nephritis en in de wijze van ontstaan van tal van symptomen, hebben ons de onderzoekingen van WIDAL gegeven.

Daar ik in hoofdstuk VI hierop nog uitvoerig terugkom, zal ik nu slechts eene korte samenvatting geven van zijne denkbeelden.

In 1903 publiceerde WIDAL zijne eerste studie over de beteekenis van de retentie van keukenzout voor het ontstaan van oedemen bij chronische nephritis. Korten tijd daarna beschreef hij enkele gevallen van die ziekte, welke zonder oedemen verliepen, maar waarbij in het bloed opheffing van ureum plaats vond. Hij kon zodoende onder de talrijke verschillende gevallen van nephritis, drie vormen onderscheiden:

- a. één, waarbij *keukenzout-retentie* plaats vindt;
- b. één, waarbij *ureum-retentie* plaats vindt;
- c. één, waarbij de nieren voor *beide* stoffen *ondoorgankelijk* zijn.

Later onderscheidde hij hiernaast nog een vierden vorm, die *in den beginne* alleen gepaard gaat met *bloedsdrukverhooging* en de gevolgen hiervan.

De eerste soort, dus de nephritis met NaCl-retentie, noemt hij den *chloruræmischen* vorm, de tweede den *azotæmischen* vorm van nephritis. De laatste is die, welke alleen met *hypertensie* gepaard gaat.

Ieder van deze heeft in de typische gevallen zijne eigenaardige symptomen, welke wij later nog te bespreken zullen hebben. De derde vorm is een combinatie van de beide eerste, ook in het klinische beeld. De symptomen van den verhoogden bloedsdruk kunnen natuurlijk met die van de NaCl- en ureum-retentie gepaard gaan.

---

## HOOFDSTUK IV.

### De rol van het ureum en het keukenzout bij den gezonden mensch en bij nephritis.

Onder de N-houdende bestanddeelen in de urine neemt het ureum de voornaamste plaats in. Het is daarin tevens de eenvoudigste organische verbinding. In 24 uur scheidt een gezond mensch 20—30 gr. uit. De hoeveelheid ureum-N vormt ongeveer het  $\frac{1}{5}$  deel der totale hoeveelheid N in de urine.

Aangezien het ureum als laatste product der eiwitstofwisseling <sup>1)</sup> in de urine verschijnt, is de dagelijks uitgescheiden hoeveelheid sterk afhankelijk van de hoeveelheid eiwit, welke men met het voedsel tot zich neemt. Slechts een klein deel der eiwit-N wordt in andere verbindingen met de urine en de faeces uitgescheiden.

Daar niet alle onderzoekers de hoeveelheid ureum in de urine bij hetzelfde dieet hebben bepaald, stemmen de opgegeven waarden niet altijd precies met elkander overeen. Misschien is dit ook voor een klein deel hieraan te wijten, dat geene goede directe methode bestaat, om het ureum quantitatief te bepalen.

Van belang is niet alleen de absolute waarde van het ureum in de urine, maar vooral ook de procentische. Deze is bij dierlijke voeding hooger dan bij gemengde voeding en vegetarisch dieet. Zoo vonden:

|                        | bij dierlijke voeding | gemengde voeding | vegetarisch dieet |
|------------------------|-----------------------|------------------|-------------------|
| SCHULTZE <sup>2)</sup> | 88.2—88.6 %           | 85.4—85.5 %      |                   |
| GUMLICH <sup>3)</sup>  | 81.1—87.1 %           | 84.5—86.5 %      | 78.4—81.3 %       |

der geheele N in de urine aan ureum-N.

<sup>1)</sup> 1 gram N komt overeen met ongeveer 6.25 gram eiwit.

<sup>2)</sup> SCHULTZE, Pflüger's Archiv. Bd. XLV, 1889, blz. 401.

<sup>3)</sup> GÜMLICH, Ztschr. f. physiol. Chemie. Bd. XVIII, 1883, blz. 10.

De voornaamste overige N-houdende bestanddeelen der urine zijn de volgende:

V. NOORDEN <sup>1)</sup> LAMBLING MAILLARD <sup>2)</sup>

|         |        |         |                         |   |
|---------|--------|---------|-------------------------|---|
| 84.87 ‰ | 82.3 ‰ | 81.29 ‰ | ureum                   | N |
| 2—5 „   | 5.5 „  | 5.73 „  | ammoniak                | „ |
| — „     | 4.4 „  | — „     | kreatinine              | „ |
| 1.13 „  | 1.6 „  | 1.43 „  | urinezuur               | „ |
| — „     | 0.1 „  | 0.22 „  | purinebasen             | „ |
| 7.10 „  | 6.1 „  | 11.15 „ | niet nader te bepalen N |   |

(z.g. azote indosée).

Na het ureum levert dus het ammoniak de meeste N, en wel 2—6 ‰. Bij meerderen eiwittoevoer stijgen ook de hoeveelheden ammoniak. In het algemeen is, evenals voor het ureum, het gehalte hieraan lager bij plantaardige, hooger bij dierlijke voeding. Zooals bekend, wordt in het lichaam het grootste deel ervan omgezet in ureum. Een klein deel verschijnt slechts in de urine, gebonden aan minerale zuren.

Behalve uit het eiwit van het voedsel moet er ook nog eene *endogene* vorming van ureum plaats vinden in het organisme, d. i. dus ureumvorming uit lichaamseiwit. Want ook bij langdurige hongertoestanden wordt het grootste deel der N nog als ureum uitgescheiden. Tevens neemt daarbij de hoeveelheid ammoniak-N belangrijk toe, waarschijnlijk tengevolge van de vorming van eene abnormale hoeveelheid zuren in het lichaam. Zoo vond BRUGSCH <sup>3)</sup> bij den hongerkunstenaar SUCCI op den 30<sup>en</sup> hongerdag nog 5.84 gr. ureum-N in de urine.

Het ureum in de urine ontstaat dus uit eiwitstoffen. Hoe dit precies gebeurt en langs welke meer samengestelde tusschenproducten, zal ik hier niet vermelden. In ieder

<sup>1)</sup> V. NOORDEN, Pathol. des Stoffwechsels, 2e uitgave, Bd. I, blz. 143.

<sup>2)</sup> MAILLARD, Journ. de phys. et de pathol. générale, 1909, blz. 205.

<sup>3)</sup> BRUGSCH, Ztschr. f. experim. Pathol. und Ther., Bd. I, blz. 419, 1905.

leerboek over physiologische chemie is dat uitvoerig te vinden. Slechts het volgende meen ik te moeten opmerken. In vitro is door oxydatie met kaliumpermanganaat in alkalische oplossing uit eiwit werkelijk ureum verkregen <sup>1)</sup> (BÉCHAMPS, RITTER, HOFMEISTER, EPPINGER). Hierbij moet men echter wel in het oog houden, dat de meeste organische stoffen, al of niet N bevattend, bij oxydatie in ammoniakale omgeving ureum opleveren. Bovendien ontstaan in vitro bij deze oxydatie van het eiwit tal van stoffen, die nooit in het menschelijk lichaam voorkomen. De oxydatie-theorie der ureumvorming telt dan ook bijna geene aanhangers meer. Men neemt tegenwoordig algemeen aan, dat het de in het lichaam voorkomende *fermenten* zijn, die eene hydrolytische splitsing van het eiwitmolecuul en zijne afbraakproducten kunnen teweeg brengen en daarna weer de noodige syntheses kunnen bewerkstelligen <sup>2)</sup>. De bouwsteen, waaruit het ureum dan kan ontstaan, zijn in de allereerste plaats de *aminozuren* en misschien ook de purine-lichamen.

Welke nu de tusschenproducten zijn tusschen de aminozuren eenerzijds en het ureum anderzijds, is niet precies bekend. Het staat vast, dat het organisme en in het bijzonder de lever uit *ammoniak* ureum kunnen vormen. Men weet verder met zekerheid, dat desamideering van aminozuren in het lichaam kan plaats vinden, bij welk proces ammoniak vrijkomt. Sommige waarnemingen pleiten er echter voor, dat niet alleen ammoniak, maar ook carbaminezuur als product bij de verdere splitsing van aminozuren ontstaat. Uit ammonium-karbamaat kan dan weer het ureum ontstaan.

Het voornaamste ureum-vormend orgaan is zeker de lever. Zeer waarschijnlijk wordt echter ook in andere

<sup>1)</sup> LANZENBERG, Thèse de Paris, 1912, blz. 41. v. NOORDEN, l.c., HAMMERSTEN, Lehrbuch der physiol. Chemie.

<sup>2)</sup> PEKELHARING, Geneeskundige bladen, 13<sup>e</sup> reeks, Nr. VII.

organen, in het bijzonder in de spieren, eene kleine hoeveelheid ureum gevormd. Met doorstromingsproeven is het aan de talrijke onderzoekers echter slechts gelukt in de *lever* ureum-vorming aan te toonen.

Of het acidum uricum in het menschelijk lichaam kan bijdragen tot ureum-aanmaak is nog twijfelachtig. Men weet, dat deze stof bij vogels in de excreta in groote hoeveelheid voorkomt, ja, daar de plaats inneemt van het ureum in de urine der zoogdieren en 70—75 % der N uitmaakt. Zoo deze stof bij den mensch leidt tot ureum-vorming, gebeurt dit zeker op kleine schaal en is dit voor onze verdere beschouwingen van geen belang.

Naarmate in den loop der jaren de chemische onderzoekingen meer en meer hare intrede deden in de kliniek, zijn natuurlijk ook bij de verschillende gevallen van chronische nephritis nauwkeurige onderzoekingen gedaan omtrent de veranderingen, die optreden in het ureum-gehalte van de urine, in verband met de geheele N-stofwisseling en met de overige N-houdende bestanddeelen. Men trachtte na te gaan of bij chronische nephritis eene retentie van alle N-houdende bestanddeelen plaats vond, of dat misschien door de gestoorde stofwisseling de onderlinge verhoudingen in de urine gewijzigd werden. Veel resultaat hebben deze proeven niet opgeleverd. Het eindoordeel is, dat de uitkomsten te wisselend zijn om er een zeker besluit uit te trekken. En dit wordt door sommige schrijvers juist als het kenmerkende opgegeven, dat bij chronische nephritis nu eens meer N uitgescheiden wordt dan opgenomen is met het voedsel, maar dat in vele andere gevallen eene meer of minder groote hoeveelheid gereteneerd wordt, terwijl bij sommige gevallen (en lang niet de minst zware) een N-evenwicht bestaat.

Bij STRAUSS <sup>1)</sup> is eene volledige opsomming te vinden van

---

<sup>1)</sup> STRAUSS, Die chronische Nierenentzündungen, 1902, blz. 106.

de onderzoekers, die daarover proeven hebben gedaan. Ook zijne eigen onderzoekingen worden genoemd, waaruit besloten kan worden, dat bij chronische nephritiden in het algemeen N-retentie niet zeldzaam is. Met uraemie kon in het geheel geen verband gevonden worden, zooals later door ASCOLI <sup>1)</sup> ook is vastgesteld.

Enkele onderzoekingen wil ik, omdat zij zoo volledig mogelijk zijn uitgevoerd, hier vermelden. VON NOORDEN <sup>2)</sup> en RITTER hebben bij 11 patienten nauwkeurig de N-stofwisseling nagegaan, en den invloed bepaald, die de verschillende soorten eiwit op de stofwisseling hadden. Zij spreken in hun slotzin over het „unberechenbare, fast bizarre Verhalten der N-Elimination” en volgens hen is men niet gerechtigd „den einzelnen klinischen Formen des Morbus Brightii der Theorie zu Liebe einen specifischen, pathognostischen Einfluss auf die N-Bilanz zuzuerkennen”.

Terwijl v. NOORDEN, ASCOLI, STRAUSS en anderen dus alleen de geheele N-balans nagingen, trachtte v. JAKSCH <sup>3)</sup> in de verdeeling der chemische componenten in de urine eenen maatstaf te vinden voor den aard en graad der nephritis. Door middel van phosphoorwolframzuur scheidde hij de verschillende bestanddeelen en ging bij eenige gevallen de hoeveelheid eiwit-N, ureum-N, amidozuren-N en ammoniak-N in de urine na. Moeilijk voor het overzicht is, dat hij in zijne tabellen de ureum-N steeds uitdrukt in % van de geheele N in de urine, dus het eiwit medegerekend. Dit is beslist eene fout, want de N-stofwisseling staat in geen verband tot de hoeveelheid uitgescheiden eiwit-N, welke berust op eene abnormale door-

<sup>1)</sup> ASCOLI, Die Uraemie, 1903, Tabel I.

<sup>2)</sup> v. NOORDEN en RITTER, Ztschr. f. klin. Med. 1891, Bd. 19, suppl. blz. 197.

<sup>3)</sup> v. JAKSCH, Ztschr. f. Klin. Med., 1902, No. 47, blz. 1. 1903, No. 50, blz. 167.

laatbaarheid van de nier. Alleen in de slottabellen geeft hij een overzicht van de werkelijke verhoudingen van het ureum en de andere stoffen. In het eerste stuk beschrijft hij 7 gevallen van chronische nephritis, en één geval van amyloidnier. Hij krijgt „ungemein verschiedene Resultate”. Het ureum-gehalte der urine wisselde van 47,36 % tot 82,72 %. Het gehalte aan amidozuren scheen te stijgen tot 11.41 % toe. In zijne tweede publicatie schrijft hij echter, dat hiertoe is besloten tengevolge van eene verkeerde techniek. De 15 gevallen, die in deze publicatie nader zijn ontleed, doen zijne vroegere conclusies dan ook weer geheel te niet, want het ureum-gehalte in de urine blijkt zeer te wisselen, terwijl het amidozuren-gehalte of nul of hoogstens 3.5 % bedraagt. De absolute uitscheiding van het ureum bedroeg 9.23—38.97 gram per dag. Alle patienten kregen volkomen hetzelfde dieet, dus moet de oorzaak der schommelingen wel in de verschillende vormen van nephritis liggen. Dit voert hem ook tot de gedachte, dat voortgezette chemische onderzoekingen zullen leiden tot eene differentieëring der verschillende vormen van nephritis volgens de functioneele stoornissen, waartoe zij aanleiding geven. Voorloopig kan hij alleen uit zijn waarnemingen besluiten, dat alle gevallen, waarbij het tot eene verminderde uitscheiding van ureum komt, als zware, prognostisch ongunstige gevallen moeten worden aangezien tegenover die, waarbij het ureum in rijkelijke hoeveelheid wordt uitgescheiden. De uitscheiding van ammoniak en xanthinebasen speelt hierbij geene wezenlijke rol. Ten slotte zegt hij: „Alle Nierenaffectionen stehen in dem Zeichen der mehr oder minder grossen Harnstoffretention”.

Uit de kliniek van VON JAKSCH verscheen in 1905 over ditzelfde onderwerp nog eene studie van J. MENDL.<sup>1)</sup> Door

---

<sup>1)</sup> J. MENDL, Ztschr. f. Heilkunde, 1905, Abt. f. inn. Mediz., blz. 349.

dezen werden 13 gevallen van nephritis onderzocht. Echter werd alleen het *ureum*-gehalte der urine nagegaan, volgens de methode van SCHÖNDORFF en MÖRNER—FOLIN. Deze beide methoden zijn de nauwkeurigste, welke voor ureum-bepalingen bekend zijn, en toch geven zij onderling groote verschillen, welke duidelijk uit de medegedeelde tabellen zijn te zien. De verschillen tusschen beide bedragen 12—13 %!

Alle patienten kregen hetzelfde dieet en de hoeveelheid uitgescheiden ureum werd meerdere dagen achtereen bepaald en op verschillende tijdstippen. MENDL vond nu, dat bij die gevallen, welke regelmatig meer dan 12 gram ureum per dag uitscheidten, de prognose *gunstig* was (8 gevallen).

In 4 gevallen, waarbij per dag minder dan 12 gram ureum in de urine te vinden was, was de prognose *ongunstig*.

In één geval, waar de hoeveelheid wisselde van 14—16 gram per dag, werd de prognose *dubia* gesteld.

Bij alle gevallen, waar weinig ureum werd uitgescheiden, en die dan ook ongunstig verliepen, vond hij meer of minder ernstige verschijnselen van uraemie. De gevolgtrekkingen, waartoe hij komt, luiden in overeenstemming met wat VON JAKSCH reeds vermoed had:

1. Alle nieraandoeningen, waarbij de uitscheiding van ureum op normale wijze verloopt, geven *quoad vitam* eene gunstige prognose.

2. Alle nieraandoeningen, waarbij de ureum-uitscheiding *bij voortdurend* verminderd is, geven een ongunstige prognose.

Wij bezitten dus, volgens VON JAKSCH en zijnen leerling MENDL, in de systematische onderzoeking van de ureum-uitscheiding een waardevol hulpmiddel, om bij de gestelde diagnose tot eene zekere prognose van het nierlijden te komen. Terzelfder tijd werd dit, door het ureumgehalte

van het *bloed* na te gaan, in Frankrijk op schitterende wijze bevestigd.

Voordat ik er toe overga deze onderzoeken van WIDAL en zijne medewerkers nader mede te deelen, zal het eerst noodig zijn na te gaan wat er met het niet uitgescheiden ureum geschiedt en hoe het zich, als het in het organisme wordt teruggehouden, gedraagt.

Reeds lang was bekend, dat het ureum, wanneer het onvoldoende wordt uitgescheiden, in het bloed wordt opgehoopt, in tegenstelling met het keukenzout, waarbij dit niet of slechts in geringe mate geschiedt. Ook in alle transsudaten en exsudaten, zoowel als in het lumbaalvocht, is het in dat geval in vermeerderde hoeveelheid te vinden. Dit is alleen mogelijk door de groote diffundeerbaarheid van het ureum. Deze blijkt ten duidelijkste uit de bekende, directe experimenten van HAMBURGER,<sup>1)</sup> waarvan ik enkele wil aanhalen.

Als eenvoudigste voorbeeld van de inwerking en verdeling van ureum ten opzichte van lichaamscellen kan men beschouwen den invloed, dien het heeft op roode bloedlichaampjes.

Voor vele stoffen bestaat eene bepaalde concentratie, waarbij, indien men de roode bloedlichaampjes er mede in aanraking brengt, geen bloedkleurstof in het omgevende medium overgaat en deze dus noch schrompelen door waterafgifte, noch zwellen of barsten door wateropname.

De concentraties, waarbij dit gebeurt, zijn onderling isotonisch, d.w.z. zij bevatten hetzelfde aantal moleculen en ionen per Liter, bezitten dus denzelfden osmotischen druk. Er zijn echter tal van andere stoffen, waartoe ook het ureum behoort, waarbij, hetzij men zwakke, hetzij men sterke oplossingen gebruikt, *altijd* het haemoglobine

---

<sup>1)</sup> HAMBURGER, Osmot. Druck und Ionenlehre in den med. Wissensch., Bd. I en II, 1902.

in het omgevende water uittreedt. De verklaring hiervoor is, dat voor de eerste groep stoffen de bloedlichaampjes impermeabel zijn, voor de tweede permeabel. Tot de eerste behooren  $\text{NaCl}$ ,  $(\text{NH}_4) \text{NO}_3$ , rietsuiker, en de meeste zouten, tot de tweede ureum,  $(\text{NH}_4) \text{Cl}$ , glycerine enz. <sup>1)</sup>

Het is dus onverschillig of men roode bloedlichaampjes brengt in eene  $\text{NaCl}$ -oplossing van 0.9 % of in eene 0.9 %  $\text{NaCl}$ -oplossing, waaraan bijvoorbeeld eene 10 % ureumoplossing is toegevoegd. In beide gevallen blijven de bloedlichaampjes onveranderd. Volgens het bovenstaande is dit nu zóó te verklaren, dat het ureum zich gelijkelijk over bloedlichaampjes en omgeving verdeelt, waardoor geene verandering wordt gebracht in de osmotische drukverhoudingen. Evenzoo zullen roode bloedlichaampjes *steeds* oplossen in zuivere ureum-opl., hoe sterk men de concentratie ook neemt.

Er bestaan, zooals gezegd, nog vele andere stoffen, die evenals ureum gemakkelijk de roode bloedlichaampjes binnendringen. <sup>2)</sup> Hiertoe behooren o.a. galzure zouten en saponinen. Deze veroorzaken echter óók in eene isotonische zoutoplossing haemolyse door hunne *giftige* werking. Ureum behoort echter tot de *ongiftige permeabele* stoffen.

Men zou zich kunnen afvragen of deze eigenschap van het ureum, die met zoutoplossingen zoo duidelijk is aan te toonen, ook in het serum, waar immers nog zooveel andere moleculen haren invloed uitoefenen, onveranderd blijft gelden. Ook hierover zijn door HAMBURGER proeven genomen. <sup>3)</sup>

Hij vond b.v. in ééne zijner proeven, dat men bij 5cc paardenserum, 3 cc water moest doen, om eene beginnende haemolyse der toegevoegde roode bloedlichaampjes te verkrijgen. Dit geschiedde eveneens bij eene 0.57 %  $\text{NaCl}$  oplossing. Hiermede was dus het met 60 % verdunde

<sup>1)</sup> I. c. Deel I, blz. 207 en 208.

<sup>2)</sup> I. c. Deel I, blz. 261.

<sup>3)</sup> I. c. Deel II, blz. 300.

serum isotonisch. De osmotische druk van het onverdunde serum kwam dus overeen met eene NaCl-oplossing van  $\frac{5+3}{5} \times 0.57\% = 0.91\%$ . Voegde hij nu aan het serum toe eene willekeurige hoeveelheid vast ureum, dan bleef de bloedkleurstof uittreden bij een mengsel van 5 cc. serum + 3 cc water. De osmotische druk van het serum, gemeten volgens de bloedlichaampjes-methode, kwam dus weer overeen met eene 0.91 % NaCl-opl., alsof er geen ureum was opgelost. Bepaalde hij nu echter het vriespunt van het serum, dan bleek eene duidelijke stijging van den osmotischen druk te zijn opgetreden, veroorzaakt door de vermeerdering der moleculen. Door de gelijke verdeling echter van het ureum over bloedlichaampjes en omgeving, werkte de verhoogde osmotische druk bij de proef niet op de chromocyten in.

Wanneer men roode bloedlichaampjes brengt in eene willekeurige oplossing, die ureum bevat, bijvoorbeeld urine, dan kan men volgens deze zelfde methode bepalen, welk deel der in de bloedlichaampjes indringende stoffen uit ureum bestaat. Ik laat ook hiervan eene berekening, overgenomen uit HAMBURGER, <sup>1)</sup> volgen. Voegde hij samen:

5 cc. eener urine + 11 cc. water + 5 cc. gedefibrineerd konijnenbloed, dan begon juist kleurstof uit het bloed in de omgevende vloeistof uit te treden. Dit gebeurde eveneens bij eene 0.62 % NaCl-oplossing. De onverdunde urine was, na in aanraking te zijn geweest met de roode bloedlichaampjes, dus isotonisch met eene NaCl-oplossing van  $\frac{5+11}{5} \times 0.62\% = 1.98\%$ . Hiervan bedraagt de vriespuntsverlaging  $\Delta_1 = -1.154^\circ$ . De oorspronkelijke urine gaf eene  $\Delta_2 = -1.931^\circ$ . Het verschil  $= -0.777^\circ$  is dus te wijten aan de moleculen, die in de bloed-

<sup>1)</sup> 1. c. Deel II, blz. 301.

lichaampjes zijn ingedrongen. De urine bevatte 22.5 ‰ ureum, d. i. (mol. gew. ureum = 60)  $\frac{22.5}{60}$  gram-moleculen per Liter. 1 Gr. mol. geeft eene vriespuntsverlaging van  $-1.85^{\circ}$ . Dus de 22.5 ‰ ureum opl. geeft eene  $\Delta_3 = \frac{22.5}{60} \times 1.85 = -0.694$ . En de  $\Delta$  der in de bloedlichaampjes ingedrongen stoffen bedroeg 0.777, waarvan dus 90 ‰ uit ureum bestond.

Dit groote diffusievermogen geldt nu niet alléén voor roode bloedlichaampjes maar voor alle lichaamscellen, waarmede ureum-oplossingen in aanraking worden gebracht, zooals blaascellen, lymphcellen, spermatozoën enz.

Blaascellen werden bijvoorbeeld verdeeld in eene 0.9 ‰ NaCl-oplossing <sup>1)</sup>. Vervolgens werd toegevoegd, bij één deel, eene 0.7 ‰ NaCl-oplossing, bij een ander deel, eene 0.7 ‰ NaCl-oplossing + eene 1 ‰ ureum-oplossing. Het bleek nu na centrifugeeren, dat de volumina der blaasepitheliën in beide porties geheel gelijk waren. Het ureum had zich dus gelijkelijk over het epitheel en de omgeving verdeeld, zonder op de doorlaatbaarheid van het epitheel voor NaCl op waarneembare wijze invloed uit te oefenen <sup>2)</sup>.

Door dit groote diffusievermogen en door de, in physisch-chemischen zin, inactiviteit van het ureum, kan men begrijpen, dat deze stof in alle lichaamsvochten en in alle weefsels (voorzoover deze niet door eene bijzondere inrichting hiertegen beschermd zijn, als het blaas-epitheel, het beenweefsel, het vetweefsel) in ongeveer gelijke hoeveelheid voorkomt. Wordt nu de nier ondoorgankelijk voor het ureum, dan zal dit zich allereerst in het bloed ophoopen en van hieruit zich gelijkelijk over

<sup>1)</sup> l. c. Deel II, blz. 241.

<sup>2)</sup> In vitro is het blaasepitheel natuurlijk ondoorgankelijk voor het ureum. HAMBURGER wijt dit hieraan, dat de stof, welke de cellen onderling verbindt, voor ureum impermeabel is.

de lichaamsvochten verdeelen. Daardoor zal in het serum de moleculaire concentratie, gemeten door de vriespuntsdaling ( $\delta$ ), wel toenemen, maar zal dit op de bloedlichaampjes (in osmotischen zin) geene nadeelige werking uitoefenen, want de concentratie-*verhoudingen* blijven gelijk. WIDAL had in de kliniek reeds opgemerkt, dat ureum-retentie noch oedemen, noch hydraemie ten gevolge heeft. Ook zal de ophooping in het bloed bij nephritis blijven bestaan en zal het ureum niet in de weefsels gedeponeerd worden, zooals wij zullen zien, dat bij het NaCl geschiedt.

In cerebrospinaalvocht, ascites-, pleuritis-vocht enz., overal zal men ongeveer eene even groote hoeveelheid ureum moeten vinden als in het serum. Op den duur zal het ureum waarschijnlijk door zijne specifiek giftige werking (al is deze ook klein) vergiftigingssymptomen te voorschijn roepen. Maar bij directe intraveneuse of subcutane injecties (zooals bij dierproeven veel is gedaan) zal deze, tenzij bijzondere maatregelen worden genomen, niet voor den dag komen, want door de groote permeabiliteit der nieren voor deze stof kunnen enorme hoeveelheden snel uitgescheiden worden.

Naast de rol van het ureum is die van het *keukenzout* van het grootste belang bij nieraandoeningen, en het is noodig ook het gedrag van deze stof onder normale en pathologische omstandigheden na te gaan.

Alles wijst er op, dat het keukenzout *noodzakelijk* is voor het organisme, in tegenstelling met het ureum, waarvan het lichaam zich zoo snel mogelijk tracht te ontdoen. Men kent het de belangrijke taak toe het osmotisch evenwicht tusschen de verschillende deelen van het menschelijk lichaam in stand te houden. Door de kleinheid van zijn moleculen, die door de levende membranen gemakkelijk heen kunnen gaan, is het daar bij uitstek geschikt voor. Bovendien toonden LESNÉ en RICHET <sup>1)</sup> aan, dat het

---

<sup>1)</sup> LESNÉ en RICHET FILS, Soc. de Biol., 1903, blz. 371.

NaCl in het organisme ook eene beschermende rol heeft in zooverre, dat het de giftigheid van sommige stoffen vermindert.

Het NaCl komt in alle lichaamsvochten voor, zoowel physiologische als pathologische. JAVAL <sup>1)</sup> geeft hiervoor op in gr. per Liter:

|                     | gemiddeld | maximaal | minimaal | aantal<br>waarnemingen |
|---------------------|-----------|----------|----------|------------------------|
| bloedserum          | 5 —6      | 7.60     | 4.21     | 110                    |
| ascitesvocht        | 6 —6.50   | 6.78     | 5.50     | 31                     |
| pleuravocht         | 6 —6.60   | 6.73     | 4.97     | 67                     |
| oedeemvocht         | 6.25—6.50 | 6.90     | 5.85     | 33                     |
| cerebrospinaalvocht | 7 —7.25   | 7.84     | 6.42     | 55                     |
| ovariaalkystevocht  | 8.36      | 8.54     | 8.21     | 2                      |

Alleen in de melk vindt men slechts  $\pm 1.35$  gr. per Liter. De maximale en minimale waarden kwamen slechts bij uitzondering voor. Uit de gemiddelde hoeveelheden ziet men, hoe betrekkelijk gering de schommelingen voor ieder vocht afzonderlijk zijn en ook onderling zijn de verschillen niet groot. Wanneer men ze vergelijkt met de enorme verschillen, die voor ureum in het serum kunnen voorkomen (van 300 mgr. tot 5 gr. per Liter) zijn deze onbeteekenend.

Per dag krijgt een mensch bij gewoon voedsel ongeveer 10—15 gr. NaCl binnen. Deze worden door de urine, op sporen na, geheel uitgescheiden. Evenals voor de N verkeert een normaal persoon dus in NaCl-evenwicht.

De N van de urine (en het kleine deel in de faeces) is, gelijk wij boven zagen, afkomstig uit het eiwit van het voedsel en van de lichaamscellen. De vorm zooals het in de urine voorkomt, is het product der geheele stofwisseling, dat niet meer voor verdere verbranding of omzetting vatbaar is. Geheel anders het keukenzout. Dit wordt als NaCl opgenomen en als NaCl uitgescheiden. Chemische

<sup>1)</sup> JAVAL, Journ. de phys. et de path. gén., 1911, blz. 508.

veranderingen ondergaat de stof in het geheel niet. Voor de oxydatieve stofwisseling heeft het, als onverbrandbaar zout geene beteekenis; des te grooter is zijn belang in physisch-chemischen zin, tot handhaving van het osmotisch evenwicht in het lichaam en als zoodanig is het een drager van energie van groote beteekenis.

Het opmerkelijke in de NaCl-verhoudingen is, dat een mensch dagelijks veel meer NaCl met het voedsel inneemt dan strikt noodzakelijk is. Volgens RICHET zijn de 2—3 gr. keukenzout, welke zich in het natuurlijke voedsel bevinden voldoende om in de behoeften van het lichaam te voorzien. Geeft men iemand nog minder zout, dan tracht het organisme het aanwezige zout te behouden, door zeer weinig uit te scheiden. Zoo vond LUCIANI bij SUCCI eene uitscheiding van 0.6 gr. per dag van den 4<sup>en</sup> tot en de 30<sup>en</sup> hongerdag. Geeft men aan iemand, die langen tijd zoutloos diët heeft gehad, weer de gewone hoeveelheid NaCl, dan wordt eerst eenige dagen eene aanzienlijke hoeveelheid ervan getretineerd. Wel een bewijs, dat in het lichaam steeds eene zekere hoeveelheid NaCl in overmaat moet aanwezig zijn.

Behalve deze wijze, waarop keukenzoutretentie kan plaats vinden, kent men in de pathologie nog 3 oorzaken, waardoor dit verschijnsel kan optreden:

1. Bij sommige vormen van nephritis.
2. Bij niet gecompenseerde hartgebreken.
3. Bij sommige acute infectieziekten, vooral pneumonie en typhus.

Over punt 1 slechts het volgende: <sup>1)</sup>

Zooals vermeld hebben WIDAL en JAVAL uit de verschillende klinische vormen van nephritis er ééne afge-

<sup>1)</sup> Uitvoerige literatuur over NaCl-retentie: bij nephritis, WIDAL, *La cure de déchloration*, 1913. FABUS, Dissert., Leiden 1908. BLOOKER, Dissert., Amsterdam 1909; bij koorts, SNAPPER, dissert., Groningen 1913.

zonderd, welke zich hierdoor kenmerkt, dat eene meer of minder sterke chloridenretentie in het verloop der ziekte optreedt. Deze retentie gaat gepaard met oedeem resp. prae-oedeem. De NaCl-uitscheiding hangt samen met het oedeem, in zooverre, dat onthouding van keukenzout polyurie met vermeerderde uitscheiding van chloriden en gewichtsvermindering doet ontstaan, terwijl toevoeren van keukenzout, oedeem, verminderde uitscheiding en gewichtsvermeerdering tengevolge heeft.

Om nu na te gaan, hoe het lichaam zal reageeren op eene hoeveelheid keukenzout, die door de nieren wordt tegengehouden en noodzakelijkerwijze in het bloed terecht komt, moeten wij als bij het ureum, het gedrag der lichaamszellen tegenover keukenzout kennen. Voor roode bloedlichaampjes hebben wij dit reeds vermeld en ook voor de andere lichaamszellen geldt hetzelfde:

Zwellen en barsten in eene NaCl-oplossing zwakker dan 0.9 %, schrompelen in eene NaCl-opl. sterker dan 0.9 %. Dit moet zóó opgevat worden, dat, wanneer men bloedlichaampjes in oplossingen van verschillende NaCl-concentraties brengt, eerst bij eene concentratie van 0.58 % barsting en uittreding van bloedkleurstof volgt. Vóór dien tijd zwellen zij alleen op en ziet men dus niets gebeuren. Zoo kan men ook de concentratie van het medium sterker maken, vóórdat haemolyse optreedt. Volgens HAMBURGER <sup>1)</sup> kan men menschenbloed met 50—80 % water verdunnen vóórdat men bloedkleurstof ziet uittreden. Het gedrag van roode bloedlichaampjes tegenover NaCl-oplossingen van verschillende sterkten is het best te verklaren, wanneer men aanneemt, dat de cellen voor NaCl-moleculen *ondoorankelijk* zijn (in tegenstelling met het ureum) en *doorankelijk* voor water. Deze opvatting zou zeer eenvoudig zijn en vele feiten begrijpelijk maken. Zij is echter niet vol-

<sup>1)</sup> Deel I, blz. 184.

komen waar. Door onderzoekingen van HAMBURGER<sup>1)</sup> en anderen bleek, dat de roode bloedlichaampjes wel degelijk permeabel zijn voor zouten, echter niet voor de verbinding als zoodanig, maar slechts voor de in *ionen* gesplitste moleculen. Tevens bleek, dat het totale wateraantrekkend vermogen der roode bloedlichaampjes in zoutoplossingen daarbij hetzelfde blijft, omdat, wanneer een ion in een bloedlichaampje binnendringt, er ook noodzakelijk een ander uit moet gaan. Practisch gesproken kunnen wij dan ook de voorstelling, boven gegeven over de doorgankelijkheid voor water en ondoorgankelijkheid voor zouten, blijven behouden.

In het lichaam zweven de roode bloedlichaampjes in het serum, eene vloeistof, welke isotonisch is met eene 0.9 % NaCl-oplossing. Meer dan de helft der moleculen, welke hier voor noodig zijn, komt op rekening van het keukenzout en verder een niet onbelangrijk deel op die der carbonaten.<sup>2)</sup> Het hooge eiwitgehalte van het serum oefent slechts een kleinen osmotischen druk uit.

Laten wij dezen laatsten buiten rekening, dan bedraagt volgens BURGARSZKY en TANGL de osmotische concentratie in paardenserum:

|                                                                               |                                            |                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|
| Totale osmot. concentr.                                                       | $\left(\frac{\Delta}{1.85}\right) = 0.285$ | } moleculen +<br>ionen p. Liter. |
| Concentr. der electrolyten (voornl. NaCl en Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ) | = 0.229                                    |                                  |
| Hiervan conc. NaCl                                                            | = 0.158                                    |                                  |
| en achlor.-electrol.                                                          | = 0.071                                    |                                  |
| Concentr. niet-electrolyten                                                   | = 0.056                                    |                                  |

Men ziet hieruit dus, dat  $\frac{3}{4}$  van alle opgeloste moleculen in het bloedserum anorganische electrolyten zijn, en dat

<sup>1)</sup> Osmot. Druck und Ionenlehre in ihrer Bedeutung für die Physiologie und die Pathologie des Blutes, H. J. HAMBURGER, 1912, blz. 43.

<sup>2)</sup> HAMBURGER, l. c. Deel I, blz. 488 en vlg.

hiervan het NaCl het  $\frac{3}{4}$  gedeelte uitmaakt, zoodat meer dan de helft van alle moleculen in het serum uit NaCl en zijne ionen bestaat.

De vriespuntsverlaging van het serum wordt dan ook voor het grootste deel hierdoor veroorzaakt. Door BOUSQUET <sup>1)</sup> zijn hierover onderzoekingen gedaan. Hij vond bij een gezond persoon:

|                         |                             |                           |                           |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| $\Delta$ geheele serum. | $\Delta_1$ minerale best.d. | $\Delta_2$ organ. best.d. | $\frac{\Delta}{\Delta_1}$ |
| 0.57                    | 0.455                       | 0.115                     | 1.25                      |

waardoor het bovenstaande bevestigd wordt.

Nu is het een bekend feit, dat het serum zijne moleculaire concentratie slechts binnen zeer enge grenzen doet wisselen, en dus ook zijn NaCl-gehalte op gelijke hoogte moet blijven. Het eenvoudigst is dat na te gaan door de vriespuntsdaling van het serum. Deze wisselt van  $-0.56^\circ$  tot  $-0.58^\circ$ , welke schommelingen afhankelijk zijn van het NaCl-gehalte van het voedsel. Dat het serum zijn NaCl-gehalte zooveel mogelijk tracht gelijk te houden, is te begrijpen, want wij hebben gezien, welke ernstige beschadiging de roode bloedlichaampjes zouden ondergaan, indien dit gehalte sterk wisselde.

Wij kunnen nu de vraag beantwoorden, wat er zal gebeuren, als de nieren het keukenzout niet meer doorlaten. Het zal zich zeker niet in sterke mate ophoopen in het bloed. Eene geringe retentie doet door wateronttrekking aan de weefsels eene *hydraemie* ontstaan, door welke verdunning het bloed weer zijne oorspronkelijke concentratie tracht te bereiken. Eene overmaat NaCl wordt in de weefselspleten opgenomen uit het bloed, dat zich op deze wijze zoo spoedig mogelijk tracht te ontdoen van de ongewenschte hoeveelheid keukenzout. Naar de weefselspleten ontstaat dan een krachtige vloeistofstroom, om het verbroken osmotisch evenwicht te herstellen,

<sup>1)</sup> HAMBURGER, Deel I, blz. 502.

hetgeen vorming van *oedeem* tengevolge heeft (WIDAL).

Inderdaad blijkt uit de verschillende mededeelingen door WIDAL <sup>1)</sup> en STRAUSS <sup>2)</sup> gedaan, dat in vele gevallen van nephritis met oedemen het watergehalte van het bloed verhoogd is. Of dit in *alle* gevallen zoo is, zal nog nader moeten blijken. Deze hydraemie, reeds lang bekend aan oudere schrijvers, speciaal bestudeerd door TRAUBE en ROSENSTEIN, wordt tegenwoordig nauwkeurig bepaald met behulp van de *refractometrie*. Door WIDAL worden enkele zeer typische curven gepubliceerd, waaruit men duidelijk het verband tusschen watergehalte van het bloed, oedemen en lichaamsgewicht kan aflezen.

Van belang is, dat bij het *verdwijnen* der oedemen de gewichtsafname 1—2 dagen, ja soms wel 10 dagen vooraf gaat aan de stijging van den refractometrischen index van het bloed. WIDAL zag geen verschil tusschen de gevallen van interstitieele nephritis met stikstofretentie en oedemen, en de parenchymateuse nephritis met oedemen. Bestond echter *alleen* azotaemie zonder oedeem, dan gaf de refractometrie ook normale, soms wat te hooge waarden.

STRAUSS komt tot hetzelfde resultaat. Hij bespreekt daarbij nog de vraag, of de ophooping van niet-eiwit-N in het bloed bij interstitieele nephritis invloed kan hebben op de refractometrische waarde. Door STRUBELL <sup>3)</sup> is de invloed van ureumoplossingen hierop reeds vroeger nagegaan. STRAUSS komt tot het besluit, dat de N-retentie bij interstitieele nephritis wel, (al is het in geringe mate), bij parenchymateuse nephritis echter niet in staat is de refractie te wijzigen.

NaCl-retentie geeft dus (in de typische gevallen) oedeem en hydraemie. Het NaClgehalte van het bloed blijkt

---

<sup>1)</sup> WIDAL, RENARD en VAUCHER, *Semaine médicale*, 1911, blz. 49.

<sup>2)</sup> STRAUSS, *Ztschr. f. klin. Med.*, 1904, LII. 1906, LX, blz. 501.

<sup>3)</sup> STRUBELL, *Congr. f. innere Mediz.*, 1900.

inderdaad slechts weinig te wisselen, van 5.5—6.5 gr. per Liter. Waarden als 7—8 gr. zijn hooge uitzonderingen (door JAVAL bij eclampsie gevonden). Het zal dus moeilijk zijn, kleine vermeerderingen van het keukenzoutgehalte vast te stellen, want de verschillen tusschen de normale en de pathologische waarden zijn gering.

Door AMBARD<sup>1)</sup> is echter eene methode uitgewerkt, om kleine pathologische vermeerderingen van het NaClgehalte van het bloed te constateeren. Houdt men n.l. rekening met de formule, zooals zij door dezen schrijver is aangegeven, dan kan men uit de hoeveelheid NaCl in de urine *berekenen*, hoeveel keukenzout in het bloed theoretisch aanwezig moet zijn. Is er nu *meer* dan de berekende hoeveelheid, dan bestaat eene echte chloruraemie. WIDAL, AMBARD en WEILL<sup>2)</sup> hebben dat bij 4 patienten met chloriden-retentie gedaan en vonden in het serum inderdaad meer NaCl dan berekend was. (une majoration supplémentaire).

WIDAL drukt deze feiten eenigszins anders uit en ik moet zijne zienswijze wel vermelden, omdat zij ons weer een verschil, maar ook een verband doet zien tusschen het gedrag van ureum en NaCl in het menschelijk organisme.

AMBARD heeft gevonden, dat de hoeveelheid ureum en keukenzout in de urine afhankelijk is van de hoeveelheid dier stoffen in het serum. Het ureum wordt *steeds* uitgescheiden, al daalt de hoeveelheid in het serum ook nog zoo sterk. Bij het keukenzout echter bestaat eene grens of *drempelwaarde*, waaronder de nier niet meer in staat is keukenzout door te laten. Deze waarde werd door hem bepaald op 5,62 gr. per Liter.<sup>3)</sup> En uit zijne verdere

<sup>1)</sup> AMBARD en WEILL, Semaine méd., 1912, blz. 217—221. SNAPPER, dissert., Groningen 1913.

<sup>2)</sup> WIDAL, AMBARD en WEILL, Sem. méd., 1912, blz. 361.

<sup>3)</sup> SNAPPER, l. c., blz. 68, vond 5.60 ‰.

onderzoekingen bleek, dat slechts de hoeveelheid *boren* deze drempelwaarde van belang is ter bepaling van de hoeveelheid NaCl, welke in de urine wordt uitgescheiden. Wanneer nu de nier min of meer ondoorgankelijk is geworden voor NaCl, zal zij al het zout niet kunnen uitscheiden, omdat 'in de terminologie van AMBARD de drempelwaarde, die aanwezig moet zijn in het serum, om nog NaCl door de nier te laten gaan, gestegen is, tengevolge van het nierproces. Kan men deze drempelwaarde in het serum berekenen, dan is deze weer een goede maat voor de doorgankelijkheid der nieren. Deze berekening is nu inderdaad mogelijk. <sup>1)</sup> Bij nephritislijders met *alleen* NaCl-retentie en oedemen zagen wij reeds, dat zij meer NaCl in het bloed hebben dan de berekening moest geven. Maar het bleek aan AMBARD, dat ook bij ureumretentie *steeds* de NaCl-uitscheiding gestoord is in dien zin, dat bij ureum-nephritici eene vermeerdering van het NaCl in het serum plaats vindt, parallel met de stoornis der ureumsecretie. De stijging van het keukenzoutgehalte van het serum is bij deze patienten echter veel geringer dan bij de nephritislijders met oedemen en schijnt nooit zóó belangrijk te zijn, dat zij hydraemie tengevolge heeft. Dit komt, omdat de drempelwaarde voor de NaCl-uitscheiding ongeveer normaal blijft.

Bij de nephritici met ureum-retentie gaat de verhooging van het NaCl-gehalte van het bloed dus parallel met de stoornis in de ureum-secretie, terwijl bij nephritici met oedemen deze *onafhankelijk* is van de N-uitscheiding. Bij deze laatsten komt er speciaal voor het keukenzout in de nieren nog een beletsel bij, waardoor die dissociatie in uitscheiding ontstaat, welke door WIDAL het eerst is beschreven.

Bij de nephritis met oedemen wordt dus de drempel-

---

<sup>1)</sup> Zie AMBARD l. c.

waarde van het serum verhoogd voor de NaCl-uitscheiding, bij nephritis met ureum-retentie *niet*.

Deze theoriën van AMBARD zijn wel aannemelijk, ook al zou alles niet steeds precies zoo geschieden, doch slechts in de typische gevallen, welke hij tot voorbeeld kiest. Echter heeft AMBARD<sup>1)</sup> later na een groot aantal bepalingen den voornaamsten grondslag zijner leer moeten wijzigen, n.l. de vaststaande drempelwaarde in het serum. Om echter zijne berekeningen toch in overeenstemming te brengen met de gevonden waarden van het NaCl in het serum en ook met de ureum-retentie, neemt hij een zeer *wisselende* drempelwaarde in het serum aan. Zonder nadere speciale onderzoeken over dit punt meen ik dan ook, dat men aan zijne beschouwingen over het keukenzoutgehalte van het serum niet te veel waarde mag toekennen. Op de berekeningen van het ureum in het serum en in de urine kom ik in het volgende hoofdstuk terug.

Tegen de leer van WIDAL omtrent het ontstaan van oedemen bij nephritis zijn door verschillende onderzoekers bezwaren gemaakt. Ik zal deze niet behandelen, maar verwijs hiervoor weer naar de dissertaties van FABIVS en BLOOKER.

Alleen twee punten, die tegen de theorie schijnen te getuigen, moet ik hier vermelden, omdat zij in verband staan met de ureum-retentie.

Door AMBARD en BEAUJARD<sup>2)</sup> is aangetoond, dat bij chronische interstitieele nepritiden vaak belangrijke hoeveelheden NaCl gereteneerd worden, zonder dat ooit oedemen bestaan. Worden deze hoeveelheden na toediening van zoutarm dieet uitgescheiden, dan volgt *geene* gewichtsvermindering. Er bestaat dus eene „*rétention sèche*.” Het

<sup>1)</sup> AMBARD, Archives urologiques, Bd. I, 1913, blz. 39.

<sup>2)</sup> AMBARD en BEAUJARD, Sem. méd, 1905, blz. 133; AMBARD, Thèse de Paris, 1905.

is juist bij dezen vorm van nephritis, dat ureum-retentie optreedt.

Deze droge retentie van keukenzout bestaat eveneens bij sommige gevallen van acute infectieziekten, als regel bij pneumonie, eene enkele maal bij typhus. Ook hier zonder oedeemvorming en onafhankelijk van de water-retentie. Bij deze retentie is de oorzaak *niet* in de nier gelegen, maar in de weefsels. Het keukenzout wordt niet uitgescheiden, omdat het gehalte in het bloed *onder* de drempelwaarde daalt.

Bij de eerstgenoemde afwijking is WIDAL geneigd aan te nemen, dat de histo-retentie hierdoor veroorzaakt wordt, dat het teruggehouden keukenzout onder een of anderen invloed zich gebonden bevindt aan het weefseleiwit en zoo osmotisch inactief wordt. Dat dergelijke verbindingen bestaan, is reeds vroeger aangetoond door TEISSIER en FIGACHE.

Ook bij de koortsretentie zouden deze verbindingen gevormd kunnen worden; echter toonde SNAPPER <sup>1)</sup> aan, dat tenminste in het circuleerende bloed geene NaCl-eiwit-verbinding voorkomt.

Opvallend is m. i. nu, dat bij beide toestanden een of andere invloed moet worden aangenomen, waardoor het NaCl gereteneerd wordt zonder oedeemvorming. Wil men voor beide eene *gemeenschappelijke* oorzaak zoeken, dan zou men kunnen denken, dat de retentie van N-houdende stofwisselingsproducten, welke én bij interstitieele nephritis én bij acute infectieziekten vaak voorkomt, haren invloed doet gelden. Intusschen is dit niet meer dan eene veronderstelling, welke nog nader bewezen zou moeten worden.

Ik wil daarom niet verder hierop ingaan, maar alleen heb ik in het voorgaande willen doen uitkomen, dat men de lotgevallen van het ureum bij nieraandoeningen niet

---

<sup>1)</sup> SNAPPER, l. c., blz. 58.

kan bespreken zonder tegelijk die van het keukenzout na te gaan. Stelt WIDAL al op den voorgrond, dat in sommige gevallen de uitscheiding van ieder afzonderlijk gestoord kan zijn, in de meeste gevallen zal eene combinatie van beide retenties voorkomen en zullen zij invloed op elkander uitoefenen.

Ter wille van de duidelijkheid wijs ik hier zeer schematisch nog eens op de rol, welke aan het NaCl en het ureum in het menschelijk lichaam wordt toegeschreven:

#### Ureum.

1. Is een stofwisselingsproduct, ontstaande uit het eiwit van het voedsel.

2. Wordt door de nieren zoo snel mogelijk uitgescheiden. Zoolang er ureum in het bloed is, verschijnt het ook in de urine.

Er bestaat geene drempelwaarde in het bloed.

3. Heeft als zoodanig voor het organisme geen nut meer.

4. Kan bij sommige vormen van nephritis onafhankelijk van het NaCl uitgescheiden worden.

5. De retentie is altijd (behalve misschien bij koortsende ziekten) afhankelijk

#### Keukenzout.

1. Wordt als NaCl met het voedsel opgenomen en ook als zoodanig weer uitgescheiden.

2. Bijna de geheele hoeveelheid NaCl van het voedsel wordt met de urine uitgescheiden. Wanneer de hoeveelheid in het bloed echter daalt beneden eene zekere grens (drempelwaarde) wordt het niet meer uitgescheiden. Deze drempelwaarde is wisselend.

3. Dient om de osmotische drukverhoudingen in het lichaam te regelen.

4. Kan bij sommige vormen van nephritis onafhankelijk van het ureum uitgescheiden worden.

5. Kan ook zonder nier-aandoening door de weefsels teruggehouden worden.

van het doorlatingsvermogen der nieren. Historetentie bestaat niet.

6. Verspreidt zich bij retentie door het geheele lichaam en is dus in alle lichaamsvochten in ongeveer dezelfde concentratie aanwezig. Dit gehalte stijgt parallel met de retentie.

7. Dit kan geschieden, omdat het de osmotische drukverhoudingen niet wijzigt.

8. De cellen zijn er volkomen permeabel voor.

9. Veroorzaakt bij retentie geen oedeem, noch hydraemie.

10. Is bij chronische retentie waarschijnlijk een gif voor het lichaam.

6. Bij retentie is het gehalte in het bloed en in de lichaamsvochten slechts weinig wisselend en lang niet in evenredigheid met de mate van retentie.

7. Heeft een sterk wateraantrekkend vermogen, doordat het de bestaande osmotische drukverhoudingen sterk wijzigt.

8. De cellen zijn er impermeabel voor (met eene restrictie, zie blz. 57).

9. Veroorzaakt zeer dikwijls oedeem en hydraemie. Wordt echter ook gereteneerd zonder oedeemvorming en bloedverdunning.

10. Als zoodanig *niet* giftig.

## De nieuwere onderzoekingen der Fransche school omtrent chronische nephritis.

### HOOFDSTUK V.

#### De onderzoekingen van Ambard omtrent de ureum- en keukenzout-uitscheiding.

In het voorgaande hoofdstuk heb ik de stofwisseling en de physisch-chemische eigenschappen van het ureum en van het keukenzout besproken. In het volgende wil ik de toepassingen daarvan op de kliniek, zooals WIDAL en zijne leerlingen die hebben uitgewerkt, uitvoerig nagaan. Echter ben ik genoodzaakt geweest de historische volgorde te onderbreken, omdat ik de resultaten van de onderzoekingen van AMBARD over de uitscheiding van het ureum en het keukenzout in hoofdstuk VI herhaaldelijk ter sprake zal moeten brengen. Deze laat ik dus voorafgaan.

Zooals wij zagen, bevat het bloed altijd ureum, waarvan het zich tijdens het stroomen door de nieren tracht te ontdoen. Het ureumgehalte van het bloed is in den loop van den dag zeer wisselend. Vooral na de maaltijden valt eene duidelijke verhooging te constateeren. Wanneer wij dus spreken van het ureumgehalte van het bloed, bedoelen wij daarmee de *concentratie* van het ureum in het bloed op een gegeven oogenblik. Want, daar wij geene eenvoudige methode kennen om de totale hoeveelheid bloedvloeistof vast te stellen, is het niet mogelijk te zeggen, hoeveel *grammen* ureum in het bloed aanwezig zijn. In de urine hebben wij met deze moeilijkheid natuurlijk niet te maken. Bijna alle vloeistof, die per os wordt ingenomen, wordt met de urine verwijderd. De hoeveelheid urine zal dus van de vochtopname afhankelijk

zijn. Gaat men de ureumuitscheiding (en ook die van het NaCl) op verschillende oogenblikken van den dag na, dan zal de concentratie, als zijnde afhankelijk van de uit te scheiden hoeveelheid vloeistof, dus zeer wisselend zijn. Daarentegen is de *totale* dagelijksche hoeveelheid uitgescheiden ureum afhankelijk van de hoeveelheid eiwit in het voedsel. AMBARD heeft nu getracht te bepalen de verhouding, die *op zeker oogenblik* bestaat tusschen de ureumconcentratie in het bloed, de hoeveelheid ureum in de urine en de concentratie daarvan in de urine. Wij zullen later zien, dat deze woorden nadere toelichting vereischen.

Reeds vóór hem was door GRÉHANT <sup>1)</sup> beproefd, eene formule te vinden, om de betrekking tusschen het ureumgehalte van het bloed en van de urine vast te stellen. Hij meende, dat deze kon gevonden worden door de verhouding te bepalen tusschen het ureumgehalte van 100 gr. bloed en van 100 gr. urine. Zóó eenvoudig is die verhouding echter niet.

De eerste proeven hierover, welke AMBARD <sup>2)</sup> bij honden deed, betroffen het concentratie-vermogen der nier voor ureum.

De moeilijkheid bij dierproeven hierover wordt veroorzaakt door het feit, dat honden bij een constant dieet, dagen lang volgehouden, toch hunne 24 uurs-urine uitscheiden met eene zeer wisselende concentratie van het ureum en van het keukenzout. Dat een constant dieet niet altijd gepaard behoeft te gaan met eene constante concentratie en eene constante hoeveelheid ureum in de urine, is voor den nephriticus aangetoond door WEILL <sup>3)</sup> en is in overeen-

---

<sup>1)</sup> GRÉHANT, Journ. de physiol. et de pathol. gén., Januari 1904, blz. 1.

<sup>2)</sup> AMBARD en PAPIN, Arch. internat. de physiol., 1909, deel VIII, blz. 457.

<sup>3)</sup> WEILL, l'Azotémie. Thèse de Paris, 1913, blz. 41.

stemming met de wisselende uitkomsten van hen, die de N-balans bij nephritislijders bepaalden.

Het gelukte echter aan AMBARD door eenen kunstgreep te bewerken, dat de concentratie van de dagelijksche urine bij zijne honden steeds dezelfde bleef. Wanneer hij zijnen proefdieren slechts vleesch te eten gaf en zooveel water <sup>1)</sup> liet drinken, als zij maar wilden, scheidden zij eene urine af met eene *constante* ureum-concentratie. Nog merkwaardiger is de waarneming, dat deze concentratie *onafhankelijk* is van de hoeveelheid vleesch, die wordt toegediend. Tevens bleek, dat deze concentratie eene *maximale of limiet-concentratie* was, d. w. z. dat het niet gelukte, noch door *meer* vleesch te geven, noch door ureum hetzij per os, hetzij intraveneus toe te dienen, deze concentratie te doen stijgen. Integendeel, injecteerde hij intraveneus eene ureumoplossing, dan *daalde* de concentratie van het ureum in de urine en de uitscheiding hiervan geschiedde door eene gelijktijdige *vermeerdering* der *hoeveelheid* urine. Iedere diersoort nu bezit zijne individueele limiet-concentratie (ook wel *concentratio maxima* genaamd). Bij den hond bedraagt deze voor het ureum  $\pm 100 \text{ ‰}$ . Voor den mensch stelde AMBARD haar vast op 45—53  $\text{‰}$ . Het gelukt op *geene* manier eene verhooging dezer concentratie te bereiken. Van fundamenteel belang is het, dat bij *iedere* nieraandoening deze maximale concentratie *daalt*. Volgens AMBARD is de bepaling ervan zelfs het beste middel om na te gaan, of eene nier ten opzichte van de ureum-secretie haar werk nog behoorlijk verricht. Bij enkele honden met eene veel lagere limiet-concentratie, vond hij altijd eene meer of minder ernstige nieraandoening. *De maximale sterkte der concentratie van het ureum in de urine is eene functie van de hoedanigheid van het nierparenchym*, volgens AMBARD.

<sup>1)</sup> Hij gaf geen zuiver water, maar eene 0.2 ‰ NaCl-oplossing.

De concentratie, die overeenkomt met den best mogelijken toestand der nieren, is dus de *physiologische* limiet-concentratie. Als hij echter eenen hond met eene nieraandoening vleesch-waterdiët gaf, scheidde deze weer onafhankelijk van de hoeveelheid vleesch, bij eene andere, nu echter lagere, limiet-concentratie uit. Terwijl er dus ééne physiologische limiet-concentratie bestaat, zijn er, afhankelijk van den ernst der nieraandoening verschillende *pathologische* limiet-concentraties.

De normale limiet-concentratie kan veranderen (dus dalen) door verschillende oorzaken. Wij noemden er reeds twee: toevoer van eene overmaat ureum en nieraandoeningen. Maar ook door *iedere* verandering van het bovengenoemde zuivere vleesch-waterdiët, daalde de eerst constante concentratie bij den normalen hond. Gaf hij het dier bijvoorbeeld vleesch met brood en boter (zonder zout, om geenen dorst op te wekken) dan daalde de concentratie terstond van 93 ‰ tot 63 ‰. Wanneer hij echter aan een dier met eene lage limiet-concentratie (b.v. door nephritis) een diët gaf, afwijkende van het vleesch-waterdiët, dan veranderde de concentratie *niet*. Hoe zijn deze feiten te verklaren?

Wanneer AMBARD twee honden verschillenden kost te eten gaf, aan den éénen alleen vleesch en water, aan den anderen vleesch, water + zoutloos brood en boter, dan zag hij, dat deze dieren verschillende hoeveelheden water dronken en wel de laatste meer dan de eerste. Dezen welbekenden op ingestie van meer voedsel volgende dorst noemde AMBARD „*soif digestive*” of *etensdorst*. Er bestaat echter nog eene andere soort dorst. Deze wordt bepaald door de hoeveelheid water, die noodig is, om de vaste stoffen der urine in opgelosten toestand door de nieren te verwijderen. Stel, een hond scheidt onder vleeschdiët per dag 30 gram ureum uit bij eene concentratie van 90 ‰. Dan heeft hij hiertoe noodig 330 c.c. water, welke hoe-

veelheid hij ook werkelijk ongeveer drinkt. Dezen noemde AMBARD „*soif rénale*” of *nierdorst*.

Hoe werken nu die etensdorst en die nierdorst op elkan- der in? Het is begrijpelijk, maar toch noodig nog even te doen opmerken, dat de hoeveelheid water, die het dier voor zijn nierdorst tot zich neemt, ook zijn etensdorst geheel of gedeeltelijk lescht. Wanneer de etensdorst minder is of gelijk is aan den nierdorst, zal het dier bij zijne maximale concentratie wateren, zooals het geval is bij vleeschdiët, daar dit slechts eenen geringen etensdorst veroorzaakt. Maar als de etensdorst grooter wordt dan de nierdorst, daalt door de vermeerderde hoeveelheid urine terstond de concentratie. Dit is, zooals wij zagen, het geval bij *iedere* toevoeging aan het vleesch-waterdiët. Heeft nu de hond, bijv. bij nephritis, reeds eene zwakke ureum-concentratie in de urine, dan watert hij veel en wel door eenen vermeerderden nierdorst (want hij moet dezelfde hoeveelheid ureum bij geringere concentratie oplossen). Krijgt hij in dat geval ander voedsel, dan dekt de hoeveelheid water, ter bevrediging van den nierdorst gebruikt, geheel den vermeerderden etensdorst en de concentratie blijft dezelfde. Hetzelfde, wat voor toevoeging van brood en boter geldt, is ook van toepassing op ieder ander voedsel, bijvoorbeeld keukenzout. AMBARD tracht hierdoor het volgende bekende feit te verklaren. Een mensch kan voedsel, dat meer dan 10 % NaCl bevat, niet eten, zonder eenen hevigen etensdorst te ondervinden, terwijl hij toch keukenzout in eene concentratie van 17—18 % met de urine kan verwijderen. D.w.z. de nierdorst alleen zou volkomen genoeg zijn, om al het NaCl uit te scheiden, maar hij drinkt toch veel meer door den specifiekten dorstprikkel (etensdorst) van het keukenzout.

Ieder voedsel dus, dat eenen etensdorst veroorzaakt, die grooter is dan de nierdorst, is in staat bij den hond de limiet-concentratie te verlagen. Deze, zelfs bij een vast diët (mits

geen vleesch-water diët) wisselende etensdorst is misschien de reden, waarom vroegere onderzoekers nooit eene constante urine-concentratie bij honden konden verkrijgen.

Bij zijne verdere proefnemingen vond AMBARD o.a. nog de volgende bijzonderheden, welke ten deele ook uit het voorgaande volgen:

De nier kan in de tijdséénheid des te grooter hoeveelheden ureum uitscheiden, naarmate dit gebeurt bij eene lagere concentratie. Hij zag, dat honden na ureum-injecties eerst eene groote hoeveelheid ureum uitscheidten door veel te urineeren bij lage concentratie, terwijl vervolgens de hoeveelheid urine verminderde, maar de concentratie toenam. Deze regel geldt natuurlijk slechts voor de omstandigheid, waarbij de te verwijderen hoeveelheid ureum grooter is dan bij de limiet-concentratie kan geschieden. Verder nam hij waar, dat men het nierparenchym (hetzij door onderbinding der toevoerende arteriën, hetzij door extirpatie) zeer sterk kan reduceeren, vóórdat de concentratie van het ureum in de urine verandert. De grens wordt ook hierbij weer bereikt, wanneer de hoeveelheid ureum, die het dier moet uitscheiden, door de afname van het parenchym grooter is geworden dan de hoeveelheid ureum, die het resteerende parenchym nog kan verwijderen bij hare limiet-concentratie. Gaat men verder met nierparenchym te vernietigen, dan gaat de hond bij lagere concentratie, onder het optreden van polyurie, het ureum uitscheiden. Al heel gauw treedt hierbij dan ureum-retentie en azotaemie op. Ongeveer dezelfde wetten vond AMBARD voor de uitscheiding van het NaCl en de glucose, terwijl bleek, dat de concentraties dezer stoffen in de urine onderling onafhankelijk zijn.

In zijne tweede studie onderzoekt AMBARD <sup>1)</sup> door hondenproeven de *numerieke* wetten, volgens welke de uit-

<sup>1)</sup> AMBARD, Journal de physiol. et de pathol. générale XII, 1910, blz. 219.

scheiding van het ureum en het keukenzout in de urine plaats vindt. Het zou mij echter te ver voeren, indien ik hier ter plaatse ook maar in het kort verslag deed van deze proeven. Meer van belang zijn de gevolgtrekkingen, welke hieruit voor den mensch zijn te maken.

Zooals ik reeds vermeldde, bestaat ook voor dezen een maximale concentratie voor het ureum in de urine, en wel  $\pm 50 \text{ ‰}$ . Het gelukte AMBARD en WEILL <sup>1)</sup> eveneens voor andere stoffen de limiet- of maximale concentratie ongeveer te bepalen. Zij geven als waarden op: voor bicarbonas natrius  $26 \text{ ‰}$ , voor keukenzout  $22 \text{ ‰}$ , voor glucose  $140 \text{ ‰}$ , zonder dat deze getallen op groote nauwkeurigheid aanspraak kunnen maken. Bij vergelijking dezer waarden valt op, dat zij zich verhouden als de molecuulair-gewichten dezer stoffen. Immers: het molecuulair-gewicht van suiker is 180, of 3 maal dat van ureum ( $= 60$ ). Ook de concentratio maxima ( $140 \text{ ‰}$ ) bedraagt 3 maal die van het ureum ( $46 \text{ ‰}$ ). De maximale concentratie van glucose en ureum zijn dus isomolecuulair. Die van keukenzout en bicarbonas natrius zijn dit niet, maar hierbij moet men rekening houden met de sterke dissociatie dezer stoffen. En dan is eene  $22 \text{ ‰}$  NaCl-oplossing ongeveer isotonisch met eene  $44 \text{ ‰}$  ureumoplossing. Eene  $26 \text{ ‰}$  bicarb. natr.opl. is precies isotonisch met eene  $22 \text{ ‰}$  NaCl-oplossing.

Het is een reeds lang bekend feit, dat bij den mensch, zoodra een belangrijk deel der nieren door ziekte uitgeschakeld wordt, deze organen niet meer in staat zijn de urine in zoo sterke concentratie uit te scheiden als normale dit kunnen doen. Volgens AMBARD daalt de maximale concentratie. De nieren blijven dan nog wel een even groote *hoeveelheid* ureum in de urine uitscheiden, maar zij doen dit door verdunning der urine, dus bij lagere

<sup>1)</sup> Semaine médicale, 1912, No. 14. blz. 219.

concentratie. Dit reguleerend mechanisme heeft echter zijne grenzen. Worden deze overschreden, dan treedt ureum-retentie op.

Daalt nu echter door eene nephritis de maximale concentratie, dan zal de nier zooveel mogelijk bij hare nieuwe maximale concentratie het ureum trachten te verwijderen, omdat er anders niet genoeg uitgescheiden wordt met de urine. Wij zien dan ook dikwijls bij nephritislijders, dat hunne urine-concentratie veel *standvastiger* is dan bij gezonde mensen.

De gezonde mensch scheidt het ureum in de urine uit bij eene *gemiddelde* ureum-concentratie. Het stuit op groote moeilijkheden experimenteel de maximale concentratie te bepalen. Men zou daarbij zulke groote hoeveelheden eiwit (in den vorm vleesch) of ureum moeten toedienen bij beperkten watertoevoer, dat dit practisch bijna onmogelijk is. AMBARD heeft het echter met bovenvermeld resultaat bij enkele proefpersonen gedaan. Daar dus de gezonde mensch nooit watert met eene maximale concentratie, wisselt zijne urineconcentratie ook veel meer dan bij den nephritislijder. Bij elken toevoer van voedsel of van ureum verandert de concentratie van de urine bij normale mensen, bij nierlijders echter weinig of niet. Door ALBARRAN was dit reeds voor de nieren afzonderlijk vastgesteld. Hij zag, dat de zieke nier meestal bij standvastiger concentratie uitscheidde dan de gezonde nier, echter bij lager concentratie. De totale *hoeveelheid* ureum door de zieke nier afgezonderd, kan door de daarbij optredende polyurie met lage concentratie grooter zijn dan van de gezonde nier. ALBARRAN <sup>1)</sup> zegt hieromtrent: „Le rein malade a un fonctionnement beaucoup plus uniforme et d'autant moins oscillant que son parenchyme est plus profondément altéré”.

Het meten van de maximale concentratie zou dus eene goede maatstaf zijn om de functie der nier ten opzichte

<sup>1)</sup> ALBARRAN, Explor. des fonctions rénales, blz. 422.

der ureum-uitscheiding te meten. Dit stuit echter bij den mensch op bovenvermelde moeilijkheden. Door AMBARD en zijne medewerkers<sup>1)</sup> is nu eene andere zeer nauwkeurige methode uitgewerkt om stoornissen in deze functie te bepalen.

Zooals ik reeds aan het begin van dit hoofdstuk opmerkte, stelde hij de wetten vast, volgens welke de drie volgende grootheden: *ureumgehalte van het bloed, hoeveelheid ureum welke de nier uitscheidt, concentratie van het ureum in de urine*, zich ten opzichte van elkander gedragen, onafhankelijk van de quantiteit en qualiteit van het voedsel. Hij noemt deze waarden respectievelijk Ur, D (afkorting van debiet) en C (concentratie).

Om de betrekkingen tusschen deze drie te vinden, is het noodzakelijk ze op hetzelfde oogenblik te meten. Want het is duidelijk, dat, wanneer men het ureumgehalte van het bloed van 'smorgens vroeg vergelijkt met de concentratie (of met de hoeveelheid ureum) in de urine op dat oogenblik, men geheel andere waarden verkrijgt dan wanneer men het vergelijkt met die na den maaltijd of zelfs met de gemiddelde concentratie van 24 uur.

AMBARD verstaat nu onder de *hoeveelheid ureum* in de urine het aantal grammen ureum, welke de nier in de tijdseenheid uitscheidt. C is de concentratie en Ur het ureumgehalte van het bloed op dat oogenblik. Daar het echter niet mogelijk is de urine van eene tijdseenheid, d. i. van ééne minuut, te verkrijgen, neemt hij in de plaats daarvan de urine van 30 minuten of van 45 min. Hieruit kan men dan gemakkelijk de gemiddelde hoeveelheid per minuut berekenen. Van die hoeveelheid wordt ook de concentratie bepaald en in dat tijdsverloop het ureumgehalte van het bloed nagegaan. Zorgt men, dat de patiënt

<sup>1)</sup> AMBARD en MORENO, *Semaine médicale*, 1911, No. 16, blz. 181. AMBARD en WEILL, *Journal de physiologie et de pathologie gén.*, deel XIV, 1912, blz. 753. A. WEILL, *Thèse de Paris*, 1913.

gedurende dien tijd niets eet of drinkt, dan mag men aannemen, dat de drie factoren gedurende de proef aan geene of slechts zeer kleine schommelingen onderhevig zijn. AMBARD rekent dan deze hoeveelheid urine om op 24 uur, omdat dat voor de verdere berekening eenig gemak geeft. *Deze waarde heeft dus met de werkelijke 24-uurs hoeveelheid niets te maken.* Zij geeft slechts aan, hoeveel urine de nier afscheidt per minuut op het oogenblik van de proef. En daar hij tegelijkertijd de concentratie van het ureum bepaalt, leeren wij eveneens de hoeveelheid *ureum*, welke de nier uitscheidt.

Stel, een patiënt loost, na bij het begin der proef zoo volledig mogelijk zijne blaas te hebben ontleedigd (liefst per katheter) in  $n$  minuten V. c. c. urine. Dat is omgerekend op 24 uur  $\frac{60}{n} \times 24 \times V = \frac{1440}{n} \times V$  c. c. = V.

Stel de concentratie der geloosde urine =  $c$ .

Dan is dus de hoeveelheid ureum  $D$  (omgerekend op 24 uur)  $D = V \times c$ .

*In het vervolg stelt D steeds deze omgerekende waarde voor. C is de werkelijk gevonden concentratie der urine, Ur de werkelijke gevonden concentratie van het ureum in het bloed.*

Om tusschen deze grootheden vaste betrekkingen op te zoeken, ging AMBARD als volgt te werk: Bij honden en menschen deed hij een groot aantal bepalingen onder verschillende omstandigheden. Uit deze waarden zocht hij in de eerste plaats die op, waarbij één der factoren constant was, zoodat deze kon worden uitgeschakeld. Vervolgens ging hij probeeren, of er tusschen de beide andere waarden eene rekenkundige betrekking kon worden gevonden, die telkens in alle proeven terugkwam. Aldus handelende vond hij (derhalve zuiver empirisch) de volgende merkwaardige wetten:

*Eerste wet. Wanneer de nier eene urine uitscheidt met eene constante concentratie van het ureum, verandert de hoeveelheid ureum in de urine (D) evenredig met de tweede macht van de ureum-concentratie van het bloed.*

Dus: C constant. Dan verhoudt zich

$$\frac{D}{D_1} = \frac{Ur^2}{Ur_1^2}.$$

Dit kan men ook schrijven  $\frac{Ur^2}{D} = \frac{Ur_1^2}{D_1}$

$$\text{of } \frac{Ur}{\sqrt{D}} = \frac{Ur_1}{\sqrt{D_1}} \text{ d. w. z.:}$$

Bij gelijkblijvende concentratie is de verhouding tusschen het ureumgehalte van het bloed en den wortel uit de hoeveelheid ureum in de urine eene *constante grootheid*.

$$\frac{Ur}{\sqrt{D}} = K.$$

Dit is de hoofdwet van AMBARD.

Het bewijs hiervan te leveren bij den mensch, is niet gemakkelijk. Zooals wij uit bovenbeschreven proeven bij den hond hebben gezien, is hier de zaak zeer eenvoudig. Want bij vleesch-waterdieet scheidt deze steeds bij dezelfde concentratie uit, hoeveel ureum (mits *niet* overdreven veel) ook verwijderd moet worden.

Zoo vond WEILL bij een hond van 11 K.G., bij wien de maximale concentratie  $\pm 75 \text{ }^0_{100}$  bedroeg:

| Diet per kg.<br>dier    | Duur van de<br>proef | Hoeveelheid<br>geloosde urine | Hoeveelheid<br>urine berekend<br>op 24 uur | Concentratie<br>van het ureum<br>in de urine | Hoeveelheid<br>ureum bere-<br>kend op 24 uur | Ureumgehalte<br>van het serum | Verhouding: $\frac{Ur}{\sqrt{D}} = K$<br>(Overgenomen uit WEILL). |       |
|-------------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------|
| vleesch                 |                      |                               |                                            | C                                            | D                                            | Ur                            |                                                                   |       |
| 20 gr.                  | 72 min.              | 9.5 cc                        | 190 cc                                     | 75 $^0_{100}$                                | 14.25 gr.                                    | 0.41 gr.                      | $\frac{0.41}{\sqrt{14.25}} = \frac{0.41}{3.77} =$                 | 0.108 |
| 40 "                    | 66 "                 | 15 "                          | 330 "                                      | 74.4 "                                       | 24.53 "                                      | 0.53 "                        | $\frac{0.53}{\sqrt{24.53}} = \frac{0.53}{4.95} =$                 | 0.107 |
| 70 "                    | 60 "                 | 27.5 "                        | 660 "                                      | 75.3 "                                       | 49.7 "                                       | 0.79 "                        | $\frac{0.79}{\sqrt{49.7}} = \frac{0.79}{7.05} =$                  | 0.112 |
| 70 "<br>+ 2 gr<br>ureum | 60 "                 | 39.5 "                        | 948 "                                      | 75.1 1                                       | 71.25 "                                      | 0.94 "                        | $\frac{0.94}{\sqrt{71.25}} = \frac{0.94}{8.44} =$                 | 0.111 |

Bij den hond blijkt dus deze constante  $\pm 0.110$  te bedragen.

Bij den mensch is deze wet moeilijker te controleeren, daar men de urine-concentratie niet zoo gemakkelijk op dezelfde hoogte kan houden.

Doet men echter talrijke bepalingen bij normale personen, dan zullen er altijd wel eenige te vinden zijn, bij wie de concentraties ongeveer gelijk zijn, en waaruit dan K te bepalen is.

Bijv. werd bij verschillende personen gevonden:

|                       | Duur der urine-loozing | Hoeveelheid urine | Berekend per 24 u. | Concentr.    | Hoeveelheid ureum berekend per 24 u. | Ureum-gehalte van het serum | Verhouding: $\frac{Ur}{VD} = K$                            |
|-----------------------|------------------------|-------------------|--------------------|--------------|--------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------|
|                       |                        |                   |                    | urine ‰<br>C | D.                                   | Ur                          |                                                            |
| Eigen waarnemingen.   | 1 u. 35 min.           | 47 cc             | 712 cc             | 25.6         | 18.23                                | 0.334                       | $\frac{0.334}{\sqrt{18.23}} = \frac{0.334}{4.27} = 0.078$  |
|                       | 70 "                   | 116 "             | 2386 "             | 24.1         | 57.5                                 | 0.596                       | $\frac{0.596}{\sqrt{57.5}} = \frac{0.596}{7.57} = 0.078$   |
|                       | 60 "                   | 150 "             | 3600 "             | 24.3         | 87.48                                | 0.750                       | $\frac{0.750}{\sqrt{87.48}} = \frac{0.750}{9.35} = 0.080$  |
|                       | 60 "                   | 31 "              | 744 "              | 24.—         | 17.86                                | 0.301                       | $\frac{0.301}{\sqrt{17.86}} = \frac{0.301}{4.23} = 0.071$  |
|                       | 40 "                   | 25 "              | 900 "              | 25.2         | 22.68                                | 0.401                       | $\frac{0.401}{\sqrt{22.68}} = \frac{0.401}{4.76} = 0.084$  |
| Overgenomen uit WEILL | 36 "                   | 10 "              | 400 "              | 24.3         | 9.73                                 | 0.220                       | $\frac{0.220}{\sqrt{9.73}} = \frac{0.22}{3.11} = 0.070$    |
|                       | 36 "                   | 29.5 "            | 1180 "             | 24.78        | 29.24                                | 0.380                       | $\frac{0.380}{\sqrt{29.24}} = \frac{0.380}{5.4} = 0.070$   |
|                       | 36 "                   | 110 "             | 4480 "             | 24.97        | 109.8                                | 0.750                       | $\frac{0.750}{\sqrt{109.8}} = \frac{0.750}{10.45} = 0.071$ |

De bepalingen van WEILL zijn bij denzelfden persoon gedaan vóór en na de toediening van ureum.

Ofschoon ik niet zulke overeenstemmende waarden verkreeg als AMBARD en WEILL, meen ik toch uit de gevonden cijfers de eerste wet van AMBARD te mogen bevestigen.

Uit  $\frac{Ur}{\sqrt{D}} = K$  volgt, dat, wanneer de concentratie in het bloed toeneemt van 1:2:3 enz., de hoeveelheid ureum in de urine stijgt van 1:4:9 enz.<sup>1)</sup> Voor de physiologie en pathologie der nierfunctie is dit van groot belang. Wanneer immers het ureumgehalte in het bloed verdubbeld wordt, wordt  $4 \times$  meer uitgescheiden, waaruit blijkt dat het organisme streng tegen ureumophooping waakt.

De eerste wet van AMBARD geldt niet alleen voor gezonde, maar ook voor zieke nieren. Echter zal, indien de nier minder doorgankelijk wordt voor ureum, ophooping in het bloed plaats hebben. Dan zal tevens de ureum-uitscheiding minder groot zijn dan een mensch met gezonde nieren, (en dezelfde hoeveelheid ureum in het bloed) met de urine zou verwijderen.

Ik bedoel dit: Iemand heeft b.v. 200 mgr. ur. per liter bloed en 20 gr. ureum<sup>2)</sup> in de urine. Wordt nu door nier-insufficiëntie het gehalte in het bloed verhoogd tot 600 mgr., dan zou bij normale personen  $3^2$  of  $9 \times 20$  gr. = 180 gr. uitgescheiden worden. Dit kan de zieke nier echter niet doen. Het gevolg is, dat deze nog steeds 20 gr. ureum per dag blijft uitscheiden, of nog minder. Maar

dan ondergaat het quotient  $\frac{Ur}{\sqrt{D}}$  eene verandering, in dien zin, dat  $K$  toeneemt. Hieruit volgt dat de verhouding  $\frac{Ur}{\sqrt{D}}$  of  $K$  eene maat is voor de functie van het nierweefsel, ten opzichte van de ureum-uitscheiding.

*Tweede wet.*

*Wanneer het ureum-gehalte van het bloed constant is, is de hoeveelheid ureum in de urine omgekeerd evenredig met den vierkantswortel uit de concentratie in de urine.*

<sup>1)</sup> Bewijs:

Stel  $Ur = 1$  en  $Ur_1 = 2$  d.i.  $\frac{Ur}{\sqrt{a}} = \frac{Ur_1}{\sqrt{x}}$  of  $\frac{1}{\sqrt{a}} = \frac{2}{\sqrt{x}}$  dus  $x = 4a$ .

<sup>2)</sup> Dit beteekent dus, dat  $D = 20$  gr. is.

Dus *Ur. constant*. Dan verhoudt zich  $\frac{D}{D_1} = \frac{V_{c_1}^-}{V_c^-}$

$$\text{of } D \times V_c^- = D_1 \times V_{c_1}^-$$

Wanneer de concentratie in de urine dus *daalt* van  $1 : \frac{1}{4} : \frac{1}{9}$  enz., *stijgt* de hoeveelheid ureum van  $1 : 2 : 3$  enz. Wij hebben vroeger reeds gezien, dat, zoodra een dier of mensch het ureum niet meer bij zijne maximale concentratie kan uitscheiden, en dit dus bij eene lagere concentratie doet, dat dan eene grootere hoeveelheid urine geproduceerd wordt, waardoor de totale hoeveelheid uitgescheiden ureum vermeerderd wordt. Deze tweede wet is experimenteel veel moeilijker te bewijzen dan de eerste, daar het ureum-gehalte van het bloed zoo wisselend is en wij geen middel bezitten, om dit op gelijke hoogte te houden. Wij zijn dus op toevallig gelijke waarden aangewezen. Als voorbeeld geef ik hiervan:

|                    | Duur urine-<br>loozing | Hoe-<br>veelh.<br>urine | Be-<br>rekend<br>per 24 u. | Concentra-<br>tie-ureum<br>‰<br>C | Hoeveelh.<br>ureum,<br>berekend<br>per 24 uur.<br>D | Ureum-<br>gehalte<br>v. h. serum<br>Ur. | $\frac{D}{D_1}$ | $\frac{V_{c_1}^-}{V_c^-}$ | Ver-<br>schil |
|--------------------|------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|---------------------------|---------------|
|                    |                        |                         |                            |                                   |                                                     |                                         |                 |                           |               |
| Eigen waarnemingen | 95 min.                | 47 cc                   | 712cc                      | 25.6                              | 18.23                                               | 0.334                                   | 0.64            | 0.72                      | 0.08          |
|                    | 50 "                   | 74                      | 2132                       | 13.4                              | 28.55                                               | 0.328                                   |                 |                           |               |
|                    | 60 "                   | 87                      | 2088                       | 19.4                              | 40.51                                               | 0.554                                   |                 |                           |               |
|                    | 65 "                   | 35                      | 775                        | 38.9                              | 30.16                                               | 0.556                                   | 1.34            | 1.41                      | 0.07          |
|                    | 60 "                   | 31                      | 744                        | 24                                | 17.86                                               | 0.301                                   |                 |                           |               |
|                    | 45 "                   | 175                     | 5600                       | 6.8                               | 38                                                  | 0.316                                   | 0.47            | 0.53                      | 0.06          |
| v. Weill           | 37 "                   | 20                      | 778                        | 26.12                             | 20.32                                               | 0.370                                   | 0.55            | 0.56                      | 0.01          |
|                    | 36 "                   | 110                     | 4400                       | 8.43                              | 37.09                                               | 0.370                                   |                 |                           |               |

Deze wet gaat altijd op, mits niet te sterke oligurie bestaat. Zij biedt ons het voordeel, dat wij met hare hulp te weten kunnen komen, hoe groot eene bepaalde hoeveelheid ureum bij eene gegeven concentratie zou zijn bij iedere andere willekeurige concentratie. Bijvoorbeeld:

Eene gevonden hoeveelheid ureum zij = D, bij eene concentratie = C. Dan bedraagt D, bij eene concentratie, van 25 ‰:

$$\frac{D_{25}}{D} = \frac{\sqrt{c}}{\sqrt{25}} \text{ of } D_{25} = \frac{D \times \sqrt{c}}{5}$$

*Derde wet.* Deze is eene combinatie van de beide voorgaande. Bij een willekeurig persoon veranderen voortdurend alle drie grootheden. Wil men ze echter op een gegeven oogenblik met elkaar vergelijken, dan zal men, daar men de hoeveelheid ureum naar eene vooraf overeengekomen concentratie kan herleiden, de eerste wet iets gewijzigd kunnen toepassen.

Als standvastige concentratie, waartoe alle hoeveelheden herleid worden, is door Ambard aangenomen 25 ‰.

Bepaalt men nu bij een willekeurig persoon op een willekeurig moment, Ur, D en C, dan bestaat dus de betrekking:

$$\frac{Ur}{\sqrt{D}} = K. \text{ Maar } D \text{ bij eene concentratie van } 25 \text{ ‰} = D_{25} = \frac{D \times \sqrt{c}}{5} \text{ en dus kan men ook schrijven:}$$

$$\frac{Ur}{\sqrt{\frac{D \times \sqrt{c}}{5}}} = K \text{ of } \frac{Ur}{\sqrt{D_{25}}} = K.$$

Dit is de *coëfficiënt of constante van Ambard (constante uréo-sécrétoire)*. In woorden uitgedrukt luidt deze: *Wanneer de concentratie van het ureum in het bloed wisselend is en eveneens de concentratie van het ureum in de urine, dan wisselt de hoeveelheid ureum in de urine recht evenredig met den vierkantswortel uit de concentratie van het ureum in het bloed en omgekeerd evenredig met de concentratie in de urine.* Dit volgt terstond uit bovengenoemde formule:

$$\frac{\text{Ur}}{\sqrt{D} \times \sqrt{V_c}} = K. \text{ of } \frac{\text{Ur}^2}{D \times V_c} = K.$$

$$\text{en dus } D = \frac{\text{Ur}^2}{V_c} \times K.$$

Soortgelijke betrekkingen heeft AMBARD afgeleid voor de uitscheiding van het keukenzout. Hierbij komt echter niet de *geheele* hoeveelheid NaCl in het serum in aanmerking, maar slechts de hoeveelheid, welke *boven* de drempelwaarde (5.62 ‰, zie blz. 60) aanwezig is. Hoe interessant deze onderzoeken ook zijn, ik zal ze hier niet verder vermelden, vooral ook, omdat de grondstelling, waarop zij berusten (de onveranderlijke drempelwaarde) nog lang niet zeker bewezen is. Alleen wil ik vermelden, dat er volgens AMBARD een nauw verband schijnt te bestaan tusschen de constante van het ureum en de constante van het NaCl. <sup>1)</sup>

Wij hebben nu de mathematische beschouwingen van AMBARD medegedeeld. Ik wil hierop enkele practische toepassingen ter meerdere duidelijkheid laten volgen:

Als normale waarde voor de constante geeft AMBARD op  $\pm 0.070$ . <sup>2)</sup>

Bij de volgende beschouwing hebben wij alleen te maken met de betrekking  $\frac{\text{Ur}}{\sqrt{D}}$ , daar de C toch steeds tot 25 ‰ wordt herleid en dus als constant is te beschouwen.

Uit de formule  $\frac{\text{Ur}}{\sqrt{D}} = K$  kan men afleiden  $D = \left(\frac{\text{Ur}}{K}\right)^2$ . Daar K bij normale menschen = 0.070 is, geeft deze betrekking ons dadelijk de waarde van de hoeveelheid

<sup>1)</sup> AMBARD. Semaine médicale 1912, 8 Mei, blz. 217; Journal de physiol. et de pathol. générale, 1912, Bd. XIV, blz. 760; Archives urologiques, Bd. I, 1913, blz. 39; Dissertatie SNAPPER, Groningen 1913.

<sup>2)</sup> In de Semaine médicale van 1911 geeft hij op 0.040. Maar door eene technische fout (filtreren der vloeistof door dierlijke kool) was deze bepaling niet juist.

ureum, die uitgescheiden wordt bij ieder verondersteld ureum-gehalte van het bloed.

Bijv. Het ureum-gehalte van het bloed bedraagt bij iemand 0.200 gr. per L.  $K = 0.070$ . Dan wordt dus in de urine uitgescheiden:

$$D = \left( \frac{0.200}{0.070} \right)^2 = \pm 8 \text{ gr.}$$

Was het ureumgehalte in het bloed bij denzelfden persoon  $= 0.300$ , dan zou hij uitscheiden  $\left( \frac{0.300}{0.070} \right)^2 = 18.32 \text{ gr. enz.}$

Omgekeerd zal men uit de hoeveelheid ureum in de urine het gehalte in het serum kunnen berekenen.

Wij zagen reeds dat  $K$  recht evenredig is met het ureumgehalte van het bloed en daardoor een maat voor de nierfunctie is. Is deze ten opzichte van de ureumuitscheiding gestoord, dan behoeft in den beginne nog geen echte azotaemie te bestaan. Deze kan nog latent zijn en slechts door de bepaling van den coëfficiënt voor den dag komen. Bijv.:

Stel de hoeveelheid ureum  $D = 25 \text{ gr.}$   
en het ureumgehalte van het bloed  $= 0.350 \text{ gr. per L.}$

Dan is dus  $K = 0.070$ .

Wanneer door eene chronische nephritis  $D$  daalt, bijv. tot 16 gr. per dag, dan zou bij een normaal mensch in het bloed aanwezig moeten zijn 0.280 gr. Bij chronische nephritis daalt echter het gehalte in het bloed niet, maar *stijgt*. Blijft het dus op zijne vroegere hoogte ( $= 0.350 \text{ gr.}$ ), dan is dit feitelijk te hoog, wat wij ook zien uit de bepaling van  $K$ . Deze is dan immers  $K = \frac{0.350}{\sqrt{16}} = 0.087$ .

Stijgt het gehalte in het bloed tot 0.400 gr. dan wordt  $K = 0.100$ , terwijl toch absolute azotaemie nog niet aanwezig is. Zoo is dus de bepaling van  $K$  een nauwkeuriger aanwijzer voor de ureum-functie dan alleen de bepaling van het ureum-gehalte in het bloed.

Men kan uit de formule nog verschillende berekeningen maken. Eene van de aardigste is wel deze: Hoe hoog zal het ureum-gehalte van het bloed stijgen, dadelijk nadat één nier is weggenomen? Hierbij wordt verondersteld, dat beide nieren gelijken arbeid verrichten.

Stel Ur. van het bloed = 0.200 gr. en D = 25 gr.

Ieder der nieren secerneert dus 12.5 gr. bij een bloed-ureum-gehalte van 0.200 gr.

Wanneer ééne nier weggenomen wordt, moet de andere nier *alléén* 25 gr. uitscheiden. Als in het bloed 0.200 gr. aanwezig was, terwijl de nier 12.5 gr. uitscheidde, zal dit bedragen, nu 25 gr. verwijderd moet worden:

$$0.200 : x = \sqrt{12.50} : \sqrt{25},$$

$$\text{of } x = 0.280.$$

Men ziet dus, dat, wanneer men ééne nier wegneemt, het ureumgehalte van het bloed slechts weinig stijgt, ook vóórdat nog compensatorische hypertrophie der andere nier is tot stand gekomen.

In de dissertatie van WEILL (blz. 55 en vlg.) zijn onderzoekingen hieromtrent bij honden vermeld. De cijfers van de berekende en gevonden hoeveelheden ureum in het bloed stemmen bijna volkomen overeen.

Omtrent de beteekenis van K kan men zich verder uit de volgende voorbeelden eene voorstelling vormen:

Wanneer men vindt bij een persoon A de constante = 0.070 en bij een ander B = 0.140, dan wil dat zeggen:

$$\text{Bij A } \frac{\text{Ur}}{\sqrt{\text{D}}} = 0.070$$

$$\text{Bij B } \frac{\text{Ur}_1}{\sqrt{\text{D}_1}} = 0.140, \text{ waaruit blijkt:}$$

Hebben beide *dezelfde hoeveelheden ureum in de urine* ( $\text{D} = \text{D}_1$ ), dan heeft B *tweemaal* meer ureum in het bloed. De nier van dezen heeft dus een dubbel zoo grooten prikkel noodig, om dezelfde hoeveelheid ureum uit te scheiden.

Of ook: Bij *dezelfde hoeveelheid ureum in het bloed* ( $Ur = Ur_1$ ), zal A *viermaal* meer ureum in de urine hebben. Deze gevolgtrekking in eene formule uitgedrukt, luidt:

$$\frac{D}{D_1} = \left( \frac{K_1}{K} \right)^2.$$

En daar de hoeveelheid ureum in de urine (D) bepaald wordt door de functie van het nierparenchym, kunnen wij zeggen:

Van twee nieren verhouden de functies van het nierweefsel (voor de ureum-uitscheiding) zich omgekeerd evenredig met de tweede machten hunner constanten. Bijvoorbeeld:

Men vindt bij een nephritislijder 1.50 gr. ureum per liter bloed en in de urine  $D = 25$  gr. Dan is  $K = 0.300$ . Als K bij gezonde menschen bedraagt 0.074, dan is dus de functioneele waarde van het nierparenchym bij den nephritislijder:

$$(0.074 : 0.300)^2 = 0.0054 : 0.09 = 0.06.$$

Zij bedraagt dus slechts 6 % van de normale waarde.

Nog anders gezegd: Indien bij een zeker ureumgehalte van het bloed (in dit geval 1.50 gr.) een normaal mensch 100 gr. ureum zou uitwateren, watert deze nephritislijder slechts 6 gr. Want:

$$\frac{D_1}{D} = \left( \frac{K}{K_1} \right)^2 \text{ of } \frac{D_1}{D} = \frac{6}{100}.$$

In alle bovenstaande beschouwingen is D steeds de ureum-hoeveelheid, welke in de tijdseenheid door de nier wordt afgescheiden, omgerekend op 24 uur en herleid tot eene concentratie van 25 %.

Wij hebben dus gezien, dat bij ondoorgankelijk worden der nier tengevolge van chronische nephritis het volgende plaats vindt:

- I. Dalen van de concentratio maxima in de urine.
- II. Stijgen van den ureo-secretorischen coëfficiënt.

En zoodra de nieraandoening voldoende uitgebreidheid heeft gekregen:

### III. Ophooping van ureum in het bloed.

Zooals wij zagen, zal K reeds verhoogd zijn, als het ureum-gehalte van het bloed nog normaal is. In zulk een geval heeft de bepaling van de constante groote waarde. Stijgen daarentegen K en dus ook het ureum-gehalte nog hooger, dan heeft de bepaling der constante weinig waarde, omdat de ureumretentie dan veel gemakkelijker uit de bepaling van het ureumgehalte van het bloed alleen is af te leiden.

Hoe is de coëfficiënt bij nephritis met NaCl-retentie?

Zoolang de nier *alleen ondoorgankelijk* is voor keukenzout, moet de ureumuitscheiding normaal zijn. Dat ziet men ook in enkele gevallen. Meestal zal echter tegelijkertijd de permeabiliteit voor het ureum gestoord zijn en stijgt de constante.

AMBARD en MORENO <sup>1)</sup> vonden haar bij één geval van nephritis met oedemen *verlaagd*, wat wijst op eene *verhoogde* doorlaatbaarheid der nier. Ook voor methyleenblauw is dit feit eene enkele maal geconstateerd (zie Hoofdstuk II).

Wel wordt de coëfficiënt beïnvloed door het al of niet aanwezig zijn van oedemen. Zijn deze aanwezig, dan *daalt* de constante, waarschijnlijk, omdat de hydraemie van het serum het ureumpercentage in het bloed verlaagt. Men moet dus, alsvorens eene bepaling van de constante bij deze patienten te verrichten, hen eerst van hun overmatig zout en water door een keukenzoutarm diët ontdoen.

In zijne eerste publicatie heeft AMBARD aan zijne formule nog een factor toegevoegd, die echter in zijne tweede studie en in die van zijn medewerker WEILL weer is weggelaten, n.l. het lichaamsgewicht. Hij ging daarbij

---

<sup>1)</sup> l. c.

uit van de veronderstelling, dat het gewicht der nieren evenredig is met het lichaamsgewicht. Een zwaar persoon zou dan bij eenzelfde ureumgehalte van het bloed meer ureum uitscheiden dan een licht persoon, omdat de eerste meer nierparenchym heeft dan de tweede. Als standaardgewicht neemt hij 70 K.G. en vermenigvuldigt de hoeveelheid ureum D met een factor  $\frac{70}{P}$ , waarin P het lichaamsgewicht voorstelt.

De geheele formule wordt dan aldus:

$$\frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{70}{P} \times \sqrt{\frac{c}{25}}}} = K.$$

Ik geloof niet, dat deze correctie juist is. Men kent in het geheel niet het verband, dat er bestaat tusschen lichaamsgewicht en hoeveelheid functioneerend weefsel. Een zwaarder persoon kan wel meer parenchym hebben dan een lichter, maar hoe vaak is het meerdere gewicht niet afhankelijk van vetophooping, zoowel onderhuidsch als inwendig, of van den bouw van het beenderstelsel. Wil men den coëfficiënt ook bij kinderen bepalen, dan verdient het den voorkeur voor de verschillende leeftijden een gemiddelde vast te stellen uit een groot aantal waarnemingen. Ik heb in mijne bepalingen den gewichtsfactor niet in rekening gebracht.

Waarschijnlijk is het ook uit een theoretisch oogpunt niet juist de hoeveelheid gezond parenchym in rekening te brengen. Evenals men eene geheele nier kan wegnemen, zonder dat de regulatie tusschen het ureumgehalte van bloed en urine gestoord wordt, evenzoo zal, indien bovengenoemde wetten juist zijn, ook eene vermeerderde hoeveelheid parenchym aan deze moeten gehoorzamen. De nier toch regelt die verhoudingen en zal ze slechts *wijzigen* door zelf veranderingen te ondergaan, d. w. z. ziek te worden.

Over de toepassing van de constante van AMBARD zijn enkele verhandelingen en mededeelingen verschenen. De eerste vraag, die hierbij van belang is om te beantwoorden, is: Is de constante van AMBARD werkelijk constant? Jammer genoeg, vinden wij hierover weinig mededeelingen voor gezonde mensen. In de eerste publicatie van AMBARD en WEILL <sup>1)</sup>, worden slechts enkele genoemd. Hierbij wisselt K van 0.069 tot 0.071.

Dit zijn echter speciaal uitgekozen getallen. Meerdere opgaven zijn te vinden in de Archives urologiques <sup>2)</sup>. En in deze tabellen zien wij veel grooter wisselingen (zooals ook met mijne eigen ervaring overeenkomt, zie tabel III). K wisselt daar bij 7 gevallen van 0.050 tot 0.094 bij *gezonde* personen, ongeveer de grenzen, die ik ook vond. Als dus 0.070 normaal is, is dit eene afwijking van 34 % naar boven en 40 % naar beneden, belangrijke procentische verschillen. Bij *denzelfden* persoon zien wij daar zelfs verschillen opgegeven van 0.063 tot 0.083, van 0.091 tot 0.070 enz., met enkele dagen tusschenruimte. Ook een maaltijd heeft invloed, echter geen regelmatig; nu eens verhoogt deze de constante, dan weer wordt zij verlaagd. Alleen een zeer zoutrijke maaltijd verhoogt de constante sterk (in tegenstelling met wat wij zien bij nephritis met oedemen door chloriden-retentie).

In hoofdstuk VIII kom ik bij mijne eigen bepalingen hier nog op terug.

Door verschillende schrijvers zijn vereenvoudigingen van de formule van AMBARD voorgesteld.

\* ONFRAY en BALAVOINE <sup>3)</sup> veranderen deze zóó, dat de normale constante ongeveer 1 bedraagt en dat bij achter-

<sup>1)</sup> WEILL, l.c., blz. 24.

<sup>2)</sup> Arch. urolog. l.c. 1913, blz. 49.

<sup>3)</sup> ONFRAY en BALAVOINE, Presse médicale No. 78, 1912, blz. 786. GAUTRUCHE, Thèse de Paris 1913, blz. 31. Hiertegen: AMBARD, Presse médicale 1912, No. 103, blz. 1044.

uitgaan der nierfunctie ook de constante *daalt* in plaats van stijgt, zooals bij de oorspronkelijke formule. Hoewel enkele voordeelen en gemakken aan deze gewijzigde berekening zijn verbonden, heb ik toch gemeend, de oorspronkelijke voorstelling te moeten behouden, omdat zij de wetten van AMBARD het best uitdrukt. En verder wordt deze formule in Frankrijk door de meeste schrijvers gevolgd, zoodat men toch, om eene vergelijking te kunnen maken met de waarden van ONFRAY of GAUTRUCHE, die volgens AMBARD zou moeten opgeven.

---

## HOOFDSTUK VI.

(Vervolg).

---

De beginselen, volgens welke WIDAL en zijne medewerkers de chronische nephritiden indeelden, heb ik aan het einde van het derde hoofdstuk reeds vermeld. In de volgende bladzijden wil ik van hunne onderzoekingen een uitvoeriger overzicht geven, echter met deze beperking, dat voornamelijk de rol van het ureum besproken zal worden. Die van het keukenzout zal slechts worden nagegaan voor zooverre dit noodzakelijk is, omdat deze ook in ons land reeds voldoende bekend is geworden. Het is eigenlijk te betreuren, dat de Fransche schrijvers altijd van ureum spreken, ofschoon zij bedoelen alle stikstof op ureum omgerekend, welke men verkrijgt door broomloog op urine of serum te laten inwerken. Niettemin zal ik mij verder toch aan dit spraakgebruik houden.

Van hoeveel belang WIDAL de bepaling van het ureum in het serum acht, blijkt het best uit de volgende aanhaling: <sup>1)</sup>

„Je préfère me passer de la recherche de l'albumine dans l'urine d'un brightique, que du dosage de l'urée dans son sang.”

In de Société de Biologie <sup>2)</sup> van 1903 doen WIDAL en JAVAL eene korte mededeeling over de dissociatie in de doorgankelijkheid der nieren voor keukenzout en ureum bij

---

<sup>1)</sup> Presse médicale No. 96, 20 Nov. 1912.

<sup>2)</sup> C. R. de la Soc. de Biol., 19 Dec. 1903. Sem. méd., blz. 419<sup>2</sup>, 1903.

chronische nephritis. Uit de waarneming van enkele gevallen komen zij tot het besluit, dat de keukenzoutretentie in het algemeen in geen verband staat tot de ureumretentie. Zoo vonden zij, (deze bepalingen geschieden in hoofdzaak in de laatste periode der ziekte) dat in sommige gevallen van nephritis eene absolute ondoorgankelijkheid kan bestaan voor keukenzout, terwijl het ureum nog goed uitgescheiden wordt. Zij hebben gevallen waargenomen, waar oedemen bestonden, berustende op keukenzoutretentie, en waarbij het ureum niet alleen voortreffelijk werd uitgescheiden, maar zelfs naar WIDAL vermoedt door te gronde gaan van spierweefsel tengevolge van cachexie, in grootere hoeveelheid dan met de voedselopname in overeenstemming was. De oedemen werden echter in het minst niet beïnvloed (dat is dus verminderd) door deze overvloedige ureumuitscheiding. Volgens de voorstelling, welke zij toen ter tijde nog hiervan hadden, geeft de stikstofbalans eene maat voor het voortschrijden der cachexie, die der chloriden voor de uitbreiding der nieraandoening. Verder zou de doorgankelijkheid der nier voor het ureum aan veel minder schommelingen onderhevig zijn dan die voor het keukenzout, welke in de verschillende stadiën der ziekte zeer wisselend is.

Over de ophooping van ureum in het bloed vinden wij in dien tijd dus nog niets. Hieromtrent worden de eerste onderzoekingen gepubliceerd in de Société de Biologie v. 1904, op welke studie ik nog terugkom. Het belangrijkste artikel, waarvan de inhoud de basis is voor alle verdere beschouwingen van WIDAL, welke hij sedert dien weinig meer veranderd heeft, vinden wij in de Semaine médicale van 1905.<sup>1)</sup> Hij zegt hierin:

---

<sup>1)</sup> WIDAL et JAVAL, La rétention de l'urée dans le mal de BRIGHT comparée à la rétention des chlorides. Semaine médicale 1905, blz. 311.

Ureum en keukenzout kunnen tegelijkertijd door de zieke nier tegengehouden worden. Het gevolg van deze ophooping in het lichaam ziet men bij het klassieke syndroom der uraemie. Echter kan men bij sommige patienten, bij wie eene *gedeeltelijke* insufficiëntie der nier bestaat, het effect van de ophooping van één van beide stoffen duidelijk waarnemen en bestudeeren. Bestaat eene onvoldoende doorgankelijkheid der nier voor chloriden, dan krijgt men de symptomen der „*chloruraemie*” (een niet juiste naam, want er is geene sterke ophooping van NaCl in het bloed, zie blz. 58). Bestaat bij andere patienten eene stoornis in de uitscheiding der afbraakproducten van het eiwit, dus voornamelijk van het ureum, dan spreekt hij van „*azotaemie*” (wel juist, want de N resp. het ureum hoopen zich op in het bloed).

Natuurlijk kunnen ook andere stoffen teruggehouden worden, maar deze beide zijn de belangrijkste.

De beschouwingen over de chloridenretentie laat ik hier ter zijde. Dat zij de oedemen (eerst praeoedemen) veroorzaken, (het best te vervolgen door middel van dagelijksche weging van den patiënt) is bekend genoeg. Het chloriden-gehalte van het bloed is iets verhoogd, zooals wij zagen. Ook heb ik reeds opgemerkt, dat AMBARD en BEAUJARD <sup>1)</sup> herhaaldelijk chloridenretentie zagen bij interstitieele nephritis, zonder oedeemvorming. Alleen op het symptomencomplex der NaCl-retentie kom ik nog uitvoeriger terug.

Het beste bewijs van eene verminderde doorgankelijkheid der nieren voor ureum is het aantoonen van een vermeerderd gehalte in het bloed. Normaal wisselt dat bij den mensch van 200—500 mgr. per liter, de hoogste waarden vooral tijdens de digestieperiode. Tot op het

---

<sup>1)</sup> Semaine médicale 1905, blz. 133—136; AMBARD, Thèse de Paris 1905.

tijdstip, waarop dit artikel geschreven werd, had WIDAL bij 20 nephritiden het ureumgehalte in het bloed bepaald.

Bij vier van hen, welke binnen korten tijd stierven, vond hij resp. 4.2 gr., 4.03 gr., 4.68 gr. en 2.60 gr. per liter. *Geen van hen vertoonde oedemen*, behalve de laatste, die echter tegelijkertijd een hartlijder was.

Reeds hier legt hij nadruk op het belang van het vaststellen eener *toename* van het ureum in het bloed. Zoo vond hij bij een patiënt met apoplexie en arteriosklerose, 20 dagen voor den dood 0.330 gr. en vlak voor den dood 2.21 gr. ureum in het bloed.

Bij *nephritislijders met oedemen* vond hij gedurende het geheele verloop vaak kleine hoeveelheden ureum in het bloed. De schommelingen, die hij aantrof, waren onafhankelijk van het al of niet voortschrijden dier oedemen.

De ureumophooping kan zekere grenzen niet te boven gaan. WIDAL stelt de grens, waarboven het leven niet langer mogelijk is, op 5 gr. ureum per liter.

Niet alleen in sommige gevallen en stadiën van *chronische* nephritis kan de genoemde dissociatie in de permeabiliteit der nieren optreden. Ook bij acute nieraandoening kan men dat zien geschieden. Zoo beschrijft <sup>1)</sup> CHAUFFARD een geval van sublimaatvergiftiging, waarbij op den 4<sup>en</sup> dag na de anurie de ureum-uitscheiding zeer sterk begon te worden, terwijl de cloriden-uitscheiding eerst op den 18<sup>en</sup> dag belangrijk werd. WIDAL en JAVAL zagen bij chronische nephritis de doorgankelijkheid der nier voor chloriden *verdwijnen* vóór die van het ureum. CHAUFFARD zag de doorgankelijkheid voor het ureum *terugkomen* vóór die van de chloriden, wat wel een bewijs is voor de stelling, dat beide uitscheidingen zeer onafhankelijk van elkaar *kunnen* zijn.

<sup>1)</sup> Semaine médicale 1905, blz. 13.

Wat gebeurt er nu, wanneer éénmaal de nier min of meer voor ureum ondoorgankelijk is geworden? Natuurlijk kan de ophooping in het bloed niet altijd voortschrijden. WIDAL stelt zich nu voor <sup>1)</sup>, dat in de nieren zelf eene reguleerende werking plaats heeft, zoodat het ureumgehalte van het bloed op eene *constante* hoogte blijft, wanneer tenminste steeds dezelfde hoeveelheid eiwit met het voedsel wordt toegevoerd.

Bijv. Een nephritislijder kreeg melkdieet met 105 gr. eiwit. Hij had daarbij in het serum 1.21 en 1.18 gr. ureum per liter. Toen hij bovendien nog 20 gram ureum per dag kreeg, steeg het ureumgehalte van het bloed na tien dagen tot een *maximum* van 1.93 gr. Werd hiermede opgehouden, dan daalde dit weer tot 1.19 gr. Onder vegetarisch dieet met 28 gr. eiwit vond WIDAL na negen dagen 0.360 gr. ureum in het bloed. Bij een gemengd dieet met 64 gr. eiwit vond hij 0.575 gr. in het serum. Werd hieraan vleesch toegevoegd, zoodat er weer 104 gr. eiwit werd gegeven, dan steeg het gehalte in het bloed tot 1.01—1.05 gr. Geeft men dus meer eiwit resp. N, dan stijgt in de eerste periode het ureumgehalte van het bloed, terwijl dit onafhankelijk is van de *soort* gegeven eiwit. Er komt echter een oogenblik, waarop het niet mogelijk is, het ureumgehalte van het bloed nog verder te doen stijgen. Dit blijft dan maximaal hoog en van af dit moment wordt alle N van het voedsel weer als ureum uitgescheiden. WIDAL geeft van het nut dezer ureumretentie de volgende verklaring:

Door de ophooping van ureum ontstaat in het bloed eene soort ureumdruk, althans een prikkel, welke zou dienen, om de gestoorde ureum-uitscheiding der nier zooveel mogelijk te herstellen. Onder invloed van de ureum-

---

<sup>1)</sup> WIDAL et JAVAL, Soc. de Biologie, 22 October 1904; Semaine médicale 1904, blz. 347.

retentie zou eene soort automatische aanpassing van het uitscheidingsvermogen der nier tot stand komen, welke tot doel heeft, te groote ophooping in het bloed tegen te gaan. Ten slotte ontstaat dan weer een N-evenwicht, *waarboven* het ureum-gehalte van het bloed niet meer stijgt. De graad van reguleering der nierwerkzaamheid is afhankelijk van den ernst der nieraandoening en van de hoeveelheid eiwit in het voedsel, dat in ureum wordt omgezet. In het kort gezegd komt dit dus hier op neer:

*Ook de zieke nier scheidt meer ureum uit, wanneer aan het bloed meer ureum wordt toegeroerd, zoodat zelfs bij bestaande ureum-retentie toch N-evenwicht kan bestaan.*

Alleen in de laatste periode van het leven ontstaat daarbij nog eene meerdere ophooping in het bloed. Iedere nierlijder heeft dus zijn constant gehalte aan ureum in het bloed gedurende een zekeren tijd; bij verschillende personen, die eenzelfde hoeveelheid eiwit toegevoerd krijgen, is dit gehalte niet gelijk, maar afhankelijk van de aandoening der nieren. Ook de leeftijd heeft er invloed op. Men kan zoo bij iederen nierlijder een *index der ureumretentie* opstellen, d.i. dus de verhouding tusschen het ureumgehalte van het bloed en het gehalte aan eiwit van het voedsel.

Bijv. een nephritislijder, die 100 gr. eiwit krijgt en daarbij 1 gr. ureum per liter in het bloed heeft, heeft slechts eene zwakke retentie, vergeleken bij een lijder, ook met 1 gr. ureum in het bloed, maar die slechts 30—40 gr. eiwit krijgt. Op die manier is het ook te begrijpen, dat iemand reeds ureum-retentie kan hebben, terwijl hij slechts 400 of 500 mgr. ureum in het bloed heeft, mits hij daarbij weinig N met het voedsel tot zich neemt. WIDAL geeft voor deze betrekkingen geen nadere regels aan. Zooals wij gezien hebben zijn deze verhoudingen door AMBARD nauwkeurig vastgesteld.

De beteekenis, welke WIDAL aan het ureum toeschreef, werd in hoofdzaak door de meeste andere onderzoekers gedeeld, maar in onderdeelen weken zij van zijne opvattingen af. Vooral ACHARD en PAISSEAU<sup>1)</sup> hebben over de ureum-retentie, in verband met de oedeem-vorming eenigszins andere meeningen verkondigd, hoewel ACHARD<sup>2)</sup> het gewichtigste punt van verschil later weer heeft herzien. Al heeft dus de opvatting van ACHARD geene blijvende beteekenis gehad, lijkt het mij voor het goed begrip van de inzichten in deze moeilijke problemen, toch van belang een kort overzicht daarvan te geven.

Vooreerst geeft ACHARD een aardig voorbeeld van de groote werkzaamheid, welke de nier ten toon spreidt, om zich van de afbraakproducten van het eiwit, i. c. het ureum te ontdoen, in tegenstelling met die voor de keukenzoutuitscheiding. In het bloed is  $\pm 500$  m.gr. ureum per liter, in de urine  $\pm 20$ ‰, dus  $40 \times$  zooveel. Per 24 uur stroomt door de nieren ongeveer 130 liter bloed, bevattende 65 gr. ureum. Hiervan wordt 30 gr. ureum per dag uitgescheiden, of 50 %. Door de nieren stroomt met het bloed echter 520 gr. keukenzout, waarvan slechts 15 gram of 3 % wordt uitgescheiden. Men ziet dus hieruit, dat door de nier 8 maal minder ureum stroomt dan chloriden, maar dat er 2 maal meer ureum uitgescheiden wordt. De werkzaamheid der nier om deze stoffen aan het bloed te onttrekken, is dus 16 maal grooter voor het ureum dan voor de chloriden.

Ook ACHARD en PAISSEAU zagen, dat bij eene gestoorde doorgankelijkheid der nier voor ureum, waarbij dus opheffing in het bloed plaats vindt, toch de hoeveelheid ureum in de urine uitgescheiden, normaal kan zijn. De

---

<sup>1)</sup> ACHARD et PAISSEAU, Semaine medicale 1904, blz. 209, rétention de l'urée dans l'organisme malade.

<sup>2)</sup> ACHARD, Le rôle de l'urée en pathologie. Paris 1912.

nier, die meer ureum uit het bloed ontvangt per tijds-eenheid, scheidt ook meer uit. Zij zijn het echter niet met WIDAL eens, waar deze aan het nierparenchym zelf de eigenschap toekent om zijne verminderde doorgankelijkheid, onder invloed van de meerdere hoeveelheid ureum in het bloed, te verbeteren. Zij meenen integendeel, dat, waar de verhouding tusschen uitgescheiden en toegevoerde hoeveelheid dezelfde is gebleven, men moet besluiten, dat de gestoorde doorgankelijkheid der nier *niet* meer veranderlijk is. Want, zegt ACHARD,<sup>1)</sup> wordt de doorgankelijkheid van eene membraan veranderd, wanneer zij, bij aanwezigheid van eene meer geconcentreerde oplossing, ook een hooger gehalte der opgeloste stof doorlaat?

De verklaring van ACHARD, hoe de zieke nier het dan toch klaarspeelt om eene vermeerderde hoeveelheid ureum uit te scheiden, is mij echter niet duidelijk geworden. Over de *feitelijke* verhoudingen zijn WIDAL en ACHARD het eens. Ik zal dus de theoretische overwegingen, welke de laatste daaraan verbindt, verder voorbijgaan.

Bij 10 nephritispatiënten vond ACHARD<sup>2)</sup> slechts één maal een normaal gehalte aan ureum in het bloed, en wel 0.330 m.gr. per liter. Bij de andere 9 was dit steeds verhoogd vanaf 1 gr. tot 5.4 gr. Of deze patiënten ook oedemen hadden, wordt niet vermeld. Wel wijst hij er met nadruk op, dat de ureum-ophooping in het bloed niets te maken heeft met uraemie, omdat herhaaldelijk uraemische symptomen zonder azotaemie en omgekeerd, zich voordeden.

Volgens ACHARD heeft het volgende plaats, wanneer ureum wordt opgehoopt in het lichaam:

Hij meent, op grond van dierproeven, dat bij de injectie eener ureum-oplossing naar de plaats van injectie een

<sup>1)</sup> ACHARD, Le rôle de l'urée enz., blz. 26.

<sup>2)</sup> Sem. méd. 1904, blz. 211.

toestroomen plaats heeft van keukenzouthoudend vocht. Ophooping van ureum heeft dus (in tegenstelling met de meening van WIDAL) een wateraantrekkend vermogen. Hij meent dit ook uit klinische feiten te kunnen constateeren. Zoo zag hij bij eene vrouw met ascites, tengevolge van levercirrhose, bij wie het exsudaat na keukenzout-arm diëet geresorbeerd was, dit vocht weer toenemen na eene intraperitoneale injectie van 6 gr. ureum. Het ureum-gehalte van het vocht *steeg* van 0.51 gr. tot 0.71 gr., terwijl het chloriden-gehalte gelijk bleef (6.60 gr.), waaruit ACHARD besluit, dat er een toevloed van NaCl-houdend water heeft plaats gevonden. Zoo zag hij bij eene vrouw, lijdende aan chronische nephritis, oedeem van het gelaat optreden na  $3 \times$  daags 20 gr. ureum toegediend te hebben. Hij vond 4.80 gr. ureum en 7.10 gr. NaCl. in het bloed. Eenige dagen daarna overleed de patiente. Terècht merkt WIDAL tegen deze en soortgelijke voorbeelden op, dat zij weinig of niets bewijzend zijn.

Eene toename van ascitesvocht bij levercirrhose, oedeem in het gelaat van eene bijna stervende vrouw, laten niet toe besluiten te trekken omtrent het causaal verband tusschen dit oedeem en de ureum-toediening. Want dergelijke verschijnselen komen ook al te dikwijls voor, zonder dat wij daarop experimenteel eenigen invloed uitoefenen.

ACHARD zag het feit der gedissocieerde uitscheiding van ureum en keukenzout eveneens optreden na febristypyhoidea bij een patient, waar op den 26<sup>en</sup> dag 97 gr. ureum en pas op den 32<sup>en</sup> dag eene groote hoeveelheid chloriden met de urine werd verwijderd. Hij interpreteert dit feit echter als een bewijs voor zijne stelling, dat de ureum-retentie primair zou zijn en eene secundaire retentie van chloriden tengevolge zou hebben.

ACHARD <sup>1)</sup> heeft zijne boven uiteengezette meening

---

<sup>1)</sup> Le rôle enz., blz. 26.

naderhand echter geheel laten varen, daar hij eenige jaren later schrijft: „Onder reserve van de bovengenoemde feiten, valt het niet te betwisten, dat retentie van ureum in de groote meerderheid der gevallen niet voldoende is, om hydrops te voorschijn te roepen”.

*Volgens WIDAL heeft het ureum in het organisme dus nooit een ictereaantrekkend vermogen.* Het hoopt zich bij retentie in het bloed en in alle lichaamsvochten op. En eveneens is het door zijn groot diffusievermogen in gelijke mate in de roode bloedlichaampjes en in het serum voorhanden. Men kan dus, indien men bij iemand het ureumgehalte van het bloed wil leeren kennen, dit naar willekeur bepalen in het geheele bloed, in het serum alleen, of ook in het cerebro-spinaalvocht,<sup>1)</sup> in eventueel aanwezige ex- en transsudaten. Over het ureumgehalte van het cerebro-spinaalvocht zijn het eerst onderzoekingen gedaan door WIDAL en FROIN<sup>2)</sup> en later nog door vele anderen. Bij drie patienten, met interstitieele nephritis, die gestorven zijn, vonden zij 3.73 gr. tot 4.48 gr. ureum in 1 liter van dit vocht. Bij twee anderen was het eveneens verhoogd (tot 2.94 gr.) en steeds gelijk aan het gehalte van het serum, terwijl het chloridgehalte normaal was.

Ook in ex- en transsudaten<sup>3)</sup> is het gehalte aan ureum herhaaldelijk bepaald en steeds gelijk aan dat van het bloed bevonden. Door JAVAL en BOYET<sup>4)</sup> werd dit niet alleen nagegaan voor het ureum, maar ook voor de totale niet-eiwit N.

<sup>1)</sup> Deze methode wordt door NOBÉCOURT e. a. veel gebruikt, om bij zuigelingen en kleine kinderen de ureum-retentie te weten te komen.

<sup>2)</sup> WIDAL en FROIN, *Semaine médicale* 1904, blz. 347; *Société de Biologie*, 22 October 1904.

<sup>3)</sup> JAVAL en ADLER, *Semaine médicale* 1906, blz. 369<sup>2</sup>.

<sup>4)</sup> JAVAL en BOYET, *id.* 1909, blz. 154<sup>1</sup>; JAVAL, *Journal de physiologie et de pathologie générale*, XIII 1911, blz. 515, *Contribution numérique à l'étude de la compos. chimique des sérosités physiologiques et pathologiques de l'organisme chez l'homme.*

Trouwens ook door STRAUSS<sup>1)</sup> was er reeds op gewezen, dat de rest-N in oedeem-, ascites-vloeistof en serum ongeveer gelijk is, zoodat men gerechtigd is uit de bepaling in ééne dier vloeistoffen conclusies te trekken omtrent het gehalte der andere.

Door WINTERBERG<sup>2)</sup> werd dit in twee gevallen voor het ammoniak vastgesteld.

Op grond van bepalingen van JAVAL en later van WIDAL is steeds aangenomen, dat het ureum zich gelijkelijk over serum en roode bloedlichaampjes verdeelt, zoodat men beide voor de bepaling kan gebruiken.

Het geheele bloed bevat 80 % water, het serum 90 % en de erythrocyten 70 %.<sup>3)</sup> Het verschil in watergehalte tusschen het geheele bloed en het serum draagt dus slechts 10 %, wat dan ook het maximale verschil in ureumgehalte kan zijn, in aanmerking genomen de groote oplosbaarheid en diffundeerbaarheid dezer stof.

Naar aanleiding van een onderzoek van P. ARONSOHN,<sup>4)</sup> die groote verschillen tusschen het ureumgehalte van het geheele bloed en het serum vond, zijn door WIDAL, WEILL en LAUDAT<sup>5)</sup> hierover nog eens nauwkeurige bepalingen gedaan. Uit de getallen, die zij publiceeren, volgt, dat de verschillen, verkregen door de doseering van het ureum in het serum, in het plasma of in het geheele bloed, zoowel bij normale menschen, als bij nephritici met azotaemie nooit meer bedragen dan enkele centigrammen per liter. Alleen bij sterke ureumretentie wordt het verschil wat grooter, maar het bedroeg als maximum 0.130 gr. per liter bij een ureumgehalte van 3.61 gr. per liter en is dus practisch te verwaarloozen.

<sup>1)</sup> STRAUSS, Die chron. Nierenentz. 1902, blz. 16.

<sup>2)</sup> WINTERBERG, Ztschr. f. Klin. Med. 1898, Bd. 35, blz. 319.

<sup>3)</sup> JAVAL, Soc. de Biol. 1911, 11 Nov., blz. 399.

<sup>4)</sup> ARONSOHN, Soc. de Biol. 1911, blz. 347, 28 Oct. 1911.

<sup>5)</sup> WIDAL, WEILL en LAUDAT, *ibid.*, blz. 493, 25 Nov.

Aan deze leer omtrent de ureum-retentie bij chronische nephritis, heeft WIDAL feitelijk later niets meer toegevoegd. In zijn referaat op het congres te Wiesbaden <sup>1)</sup> hierover legt hij echter, geleid door eene vermeerderde ervaring, den nadruk op het belang eener ureumbepaling in het bloed om een beter inzicht in de *prognose* bij nephritis te kunnen verkrijgen.

Hij stelt hiervoor het volgende schema op:

Normaal bedraagt het ureum-gehalte van het bloed 200—500 mgr. per liter.

*Stijgt dit van 0.500 tot 1 gram*, dan bestaat eene retentie, die meestal reeds met duidelijke symptomen (zie later) gepaard gaat, maar in de eerste toekomst nog *geene reden tot ongerustheid* geeft. Het is van belang te weten, dat men door een N-arm diët nogal eens het ureum-gehalte kan zien dalen en soms de symptomen teruggaan. Het ureum-gehalte daalt dan in gunstige gevallen tot 700—500 mgr.

Aan dit vermogen om op onttrekken van eiwit te reageeren met dalen van het ureum-gehalte in het bloed, kent WIDAL belang toe. Deze gevallen zouden eene meer gunstige prognose geven dan de andere.

Bijzonder ongunstig zijn die gevallen, waarbij men het gehalte in betrekkelijk korten tijd (eenige maanden) ziet stijgen, tot 1—2 gram en meer.

Juist deze verloop en meest onder het bekende beeld van de uraemie.

*Bedraagt de hoeveelheid 1—2 gr., dan duurt het leven niet langer dan een jaar.*

*Van 2—3 gr. niet langer dan eenige maanden en daarboven slechts enkele weken of dagen.*

Deze bepalingen kunnen ons dus, naast het klinische

<sup>1)</sup> Kongr. f. innere Medizin, Wiesbaden 1909.

beeld, een belangrijk inzicht geven in de vraag, hoever het nier-proces is voortgeschreden.

De waarden, hierboven opgegeven, gelden *alleen voor chronische nephritiden*. Want er bestaan eenige andere aandoeningen, waarbij eveneens een meer of minder verhoogd ureum-gehalte in het bloed voorkomt.

1. Bij acute, met koorts verloopende infectie-ziekten, vooral febris typhoidea en pneumonie. Tijdens de koorts-periode ziet men dikwijls retentie van N-houdende producten in het bloed. Daalt de koorts, dan volgt plotseling eene snelle uitscheiding, terwijl in het genezings-stadium weer minder N wordt uitgescheiden, dan met het voedsel wordt toegevoerd. Er wordt dan N teruggehouden, welke de weefsels voor haar herstel noodig hebben.

In dit stadium heeft echter geen N-ophooping in het bloed plaats. Dat ziet men alleen tijdens de koorts-periode. Dat deze afhankelijk is van eene verminderde doorlaatbaarheid van de nier, is niet waarschijnlijk. Men weet, dat de retentie van NaCl bij koorts zeker *niet* op nier-insufficiëntie berust <sup>1)</sup> en dat beide vaak tegelijk gereteneerd worden. De lichte afwijkingen, welke men in de urine vindt, zijn nauwelijks met eene sterk verminderde permeabiliteit in overeenstemming te brengen.

De ureum-retentie is meest niet sterk bij die ziekten, wisselend van 0.500 tot 0.700 mgr. Echter zijn een enkele maal hogere waarden gevonden, o. a. door ACHARD en PAISSEAU, zonder dat deze schrijvers vermelden, of bij die gevallen tot een nier-insufficiëntie, ook uit andere symptomen, was te besluiten. Zij vonden bij enkele gevallen van pneumonie 1.60—2.14 gr. per l., bij febr. typhoidea 1.42 enz. Ook door WIDAL, STRAUSS, VON JAKSCH worden zulke waarden medegedeeld.

Waarschijnlijk ontstaat uit het weefselverval bij deze

---

<sup>1)</sup> SNAPPER, Proefschrift, Groningen, 1913.

ziekten zóóveel ureum, dat de nieren *tijdelijk* niet in staat zijn deze groote hoeveelheden te verwijderen.

Van belang is, dat, wanneer de ziekte geneest, het ureum-gehalte van het bloed weer tot den norm terugkeert.

2. Bij *anurie*, welke *niet* veroorzaakt wordt door eene nephritis, kan eene ureum-retentie optreden, die meer of minder sterk is naar gelang van den duur der anurie. De oorzaak hiervan is in de meeste gevallen nephrolithiasis, of beiderzijds of éénzijdig met reflectorische anurie van den gezonden kant. Verdere oorzaken zijn prostaathypertrophie, tumoren in het kleine bekken, en een enkele maal druk op de ureteren door den graviden uterus. Ook dezen azotaemiën gaan weer voorbij, zoodra het beletsel voor de urine-afvloëiing is weggenomen. Voor deze ureum-retentie is niet steeds complete anurie vereischt. Vooral bij prostaathypertrophie <sup>1)</sup> ziet men nog al eens gevallen, waarbij lichte graden van azotaemie bestaan bij lijders, die eene min of meer sterke urine-retentie in de blaas hebben.

De gevallen van N-ophooping in het bloed door anurie bij niersteen en zijn juist die, waarbij de symptomen van uraemie geheel *kunnen* ontbreken. Is het misschien, omdat de teruggehouden producten opgehoopt worden in een van te voren geheel gezond organisme en pas door *langdurige* inwerking voor ons lichaam schadelijk zijn? Wij weten er niets van.

3. Verder heeft men ook steeds azotaemie gevonden bij anurie door vergiftiging, waarvan de meest bekende is de sublimaatvergiftiging. Hoewel bijna altijd doodelijk, zijn toch enkele gevallen beschreven, waarbij de N-ophooping van voorbijgaanden aard was. Ook hierbij treedt het beeld van uraemie niet op den voorgrond.

4. Bij acute nephritis, welke gepaard gaat met anurie

<sup>1)</sup> LEGUEU, Journal d'urologie, Deel III N<sup>o</sup>. 3, 15 Maart 1913, blz. 289.

(vooral na scarlatina) treedt soms zeer sterke ureum-retentie op. Bij eventueele genezing daalt ook het ureum-gehalte van het bloed. Eene *toenemende* stijging heeft hier eene prognostisch ongunstige beteekenis.

5. Naar aanleiding van een door mij waargenomen geval lijkt het mij niet onmogelijk, dat bij sterke maag-ektasie door pylorusstenose en rotting van den inhoud ammoniak kan ontstaan, die geresorbeerd wordt en zoo N-ophooping geeft in het bloed. (Zie verder blz. 172).

Heeft men deze mogelijkheden uitgesloten en bestaat eene chronische nephritis, dan kan men dus uit het ureumgehalte van het bloed besluiten trekken voor de prognose. Zooals gezegd, kan bij eene ureum-retentie onder de 1 gr. per liter na N-arm dieet deze N-vermeerdering in het bloed weer teruggaan; men heeft dan echter in de bepaling van de constante van AMBARD nog eene goede aanwijzing omtrent de stoornis in de nierfunctie.

Ook moet men er aan denken, patienten met oedemen vóór de bepaling zooveel mogelijk van deze te bevrijden, want anders doet de hydraemie het ureumgehalte van het bloed *te laag* schijnen.

Er zijn gevallen beschreven van *voorbijgaande sterke* azotaemie bij chronische nephritis. Het gehalte is hierbij meest hooger dan 2 gram per liter en kan dalen tot 1 gram en soms nog lager. Op deze *remissies* heeft vooral WIDAL <sup>1)</sup> gewezen. Heeft men echter éénmaal eene hooge waarde gevonden, dan is de prognose toch infaust, niettegenstaande deze remissies eene ongegronde hoop zouden kunnen wekken.

Ook WEILL <sup>2)</sup> geeft hiervan een voorbeeld, waarbij het ureumgehalte eerst was 3.73 gr., later 1.38 gr. Na  $\pm$  3 maanden stierf de patient echter. Zeer kort voor den dood had hij weer 3.78 gr. per liter bloed.

---

<sup>1)</sup> WIDAL, Soc. méd. des Hôpit., 22 Dec. 1911.

<sup>2)</sup> WEILL, l'Azotémie, blz. 131.

Gedurende de perioden, waarin het ureumgehalte laag is, hebben deze patienten soms minder klachten, zoodat zij zich subjectief weer goed gevoelen en hun werk doen. JAVAL <sup>1)</sup> heeft dezen toestand genoemd den *ambulanten* vorm van azotaemie en er verscheidene gevallen van medegedeeld. Steeds was het verder verloop der ziekte zeer ongunstig. JAVAL onderscheidt, naar aanleiding van 22 waargenomen gevallen, bij nephritis-lijdens met sterke azotaemie („la grande azotémie”) vier typen:

- a. den foudroyanten vorm.
- b. den progressieven vorm.
- c. den remitteerenden vorm.
- d. den ambulanten vorm.

De onderzoekingen van WIDAL over het belang der ureumbepaling in het bloed zijn natuurlijk door vele Fransche onderzoekers nagewerkt. Allen komen tot hetzelfde resultaat. Ik noem slechts JAVAL, SICARD, ACHARD enz. <sup>2)</sup>

De grootste statistiek is gepubliceerd door A. WEILL. <sup>3)</sup> Hij beschrijft 124 gevallen, welke in de kliniek van WIDAL zijn waargenomen. In 43 gevallen werd tusschen de 2 en 3 gr. ureum per liter gevonden. Al deze patienten zijn gestorven binnen 7 maanden, 24 daarvan binnen één maand na de eerste bepaling. In 28 gevallen was het gehalte hooger dan 3 gr. Van dezen stierven 24 binnen 1 maand, de overigen binnen 5 maanden. Ik zou uit de Fransche literatuur eene geheele reeks getallen kunnen aanhalen, waarin eene volkomen bevestiging van het bovenstaande is te vinden. Ik laat dit echter na, daar het eene te vervelende opsomming zou worden en ons niets nieuws zou leeren.

<sup>1)</sup> JAVAL, Soc. méd. des Hôpit., 1 en 8 Dec. 1911; Semaine médicale 1911, blz. 598.

<sup>2)</sup> SICARD, Sem. méd. 1911, blz. 598; Soc. méd. des Hôpit. 8 Dec. 1911, blz. 515; JAVAL, l. c.; ACHARD, Le rôle de l'urée en pathologie.

<sup>3)</sup> WEILL, l'Azotémie, Paris 1913.

Mijns inziens moet men het als eene groote verdienste van WIDAL beschouwen, dat hij ons geleerd heeft uit het ureum-gehalte van het bloed op te maken, hoever het nierproces gevorderd is. Maar hij gaat verder en meent, dat ook in het *klinische* beeld de weerspiegeling is te vinden van de retentie der verschillende stoffen, daar zij haren invloed op het geheele organisme uitoefenen. Uit den aard der zaak zullen de symptomen daarvan in twee groepen zijn in te deelen, de ééne welke optreedt bij NaCl-retentie, de andere bij ureum-(N-)retentie. Natuurlijk zullen in zeer vele gevallen beide stoffen haren invloed tegelijk kunnen doen gelden. Dan wordt het ontwarren van het geheele ziektebeeld bemoeilijkt, tenzij van te voren is vastgesteld, welk deel der symptomen aan iedere stof afzonderlijk toekomt. Dit is nu mogelijk, wanneer wij de typische gevallen van de ééne en van de andere groep afzonderlijk bestudeeren. Er komen toch nephritislijders voor, *alleen* met *chloriden*-retentie en anderen *alleen* met *ureum*-retentie. Uit de klachten en symptomen van ieder van hen kan men nu de uitwerking van het NaCl en het ureum herkennen. Op talloze plaatsen heeft WIDAL deze symptomatologie uiteengezet en het is eigenlijk ondoenlijk zijne levendige beschrijving weer te geven. Natuurlijk heeft WIDAL geene *nieuwe* symptomen beschreven of ontdekt. Alle, die hij opnoemt zijn reeds lang bekende en voortreffelijk beschreven nephritis-verschijnselen, welke men in ieder leerboek onder het hoofdstuk uraemie kan vinden. Dat is ook nimmer zijne bedoeling geweest. Wat hij beproefde, was, aan te toonen, dat in het bonte beeld der nephritis reeds thans twee afzonderlijke symptomencomplexen kunnen worden onderscheiden, welke in eene abnormale retentie van NaCl eenerzijds, anderzijds in die van ureum hunne oorzaak hebben.

Ik schreef hierboven, dat men vooral onder het hoofdstuk uraemie de meeste symptomen in de leerboeken zal

terugvinden. En dit leidt tot de vraag: Is, hetgeen WIDAL beschrijft, uraemie? PEL <sup>1)</sup> zegt, dat WIDAL getracht heeft, het zoo merkwaardige polymorphe symptomencomplex der uraemie nader te ontleden, door eene azotaemie en eene chloruraemie te onderscheiden. Ik geloof niet, dat dit geheel juist gezegd is. WIDAL noemt zijne ziektebeelden: *les grands syndromes du mal de Bright*, en hij rangschikt zijne gevallen al naar gelang N of NaCl geretineerd wordt of alleen verhoogde bloeddruk bestaat. Wel zegt hij het woord uraemie voor sommige toestanden te willen behouden, omdat dat nu eenmaal in gebruik is, maar alleen op voorwaarde, dat men er terstond bijvoegt, welke vorm van retentie in het spel is.

Wil men de syndromen van WIDAL uraemie noemen, dan is daar weinig tegen, maar dan verstaat men daar iets anders onder dan vroeger werd gedaan. Bijv. de retinitis albuminurica, de pericarditis, ja eigenlijk ook de oedemen behoren dan tot de uraemie. Dat men ook in Duitschland het niet geheel eens is over het begrip uraemie, bewijst de discussie hierover op het congres voor interne geneeskunde van 1911 te Wiesbaden.

De symptomen-complexen der chronische nephritiden zijn dus door WIDAL <sup>2)</sup> in groepen samengebracht. Hij onderscheidt nephritis-gevallen met symptomen:

- a. alleen van den kant der urine;
- b. van het hart en de vaten;
- c. van de NaCl-retentie;
- d. van de ureum- (resp. N-)retentie.

ad a. Men vindt bij deze gevallen (dikwijls toevallig) albuminurie en cylindrurie. De patient heeft vaak geene klachten.

De bloedsdruk is normaal. Geene harthypertrophie.

<sup>1)</sup> PEL, l.c., blz. 592.

<sup>2)</sup> WIDAL, o. a. Presse médicale, 20 Nov. 1912.

De diurese is goed. Ureum- en chloriden-uitscheiding zijn normaal.

Dit kan maanden en jaren lang zoo duren. Waarschijnlijk gaat deze vorm ten slotte in één der volgende over, maar het ziekteproces is nog weinig nagegaan.

Over de constante van AMBARD vond ik daarom geene opgaven, maar deze is zeer waarschijnlijk normaal.

CASTAIGNE<sup>1)</sup> noemt ze „*néphrites albumineuses simples*” (zie analogon bij VOLHARDT, hoofdstuk III).

ad. b. De vorm met overwegend cardio-vasculaire symptomen. Meest treedt deze op bij mannen boven de 40 jaar.

Het voornaamste symptoom is de hooge bloedsdruk met zijne gevolgen (*néphrite hypertensive*).

De patienten hebben vooral de klachten, welke door Dieulafoy beschreven zijn als „*petits signes du Brightisme*”:

het gevoel van doode vingers, koude extremiteiten, akroparaesthesiën;

gehoorstoornissen, suizen in de ooren, geringe doofheid, soms het symptomencomplex van Ménière;

duizeligheid, hardnekkige hoofdpijnen;

krampen in de kuitspieren, die zeer pijnlijk kunnen zijn; algemeen gevoel van koude (kryaesthesie);

lichte convulsies, vooral tegen den tijd van het inslapen;

lichte gezichtsstoornissen.

Het eiwit in de urine *kan* bij deze vormen eene enkele maal ontbreken of slechts bij tusschenpoozen aanwezig zijn. Er bestaan in het eerste stadium geene oedemen.

De bloedsdruk bedraagt 160—180 mM. Hg. en hooger. Er bestaat harthypertrophie vooral van de linkerkamer.

In vele gevallen galoprythmus. De 2e aortatoon is versterkt.

Na eenigen tijd treedt polyurie op.

---

<sup>1)</sup> J. CASTAIGNE, Consultations médicales française No. 1.

Zooals men ziet, bestaat eene sterke overeenkomst met den vasculairen vorm van JORES en VOLHARDT.

Na verloop van korter of langer tijd ziet men hartinsufficiëntie optreden, al of niet gecombineerd met N-en chloridenretentie.

Deze vorm geeft soms in zijn verloop twee verschijnselen, die dan het geheele ziektebeeld kunnen beheerschen, n.l.:

1<sup>e</sup>. aanvallen van *acuut longoedeem*, welke WIDAL wijt aan den hoogen arterieelen druk (zonder nader het mechanisme hiervan te preciseeren) en door VOLHARDT (volgens de klassieke verklaring) aan beginnende hartinsufficiëntie worden toegeschreven.

2<sup>e</sup>. niet minder te vreezen is de groote neiging tot *bloedingen* door het barsten der vaten. Deze uiten zich als haematurie, retinabloedingen, neusbloedingen, hersen- en meningeaalbloedingen.

Gaan de lijders hieraan niet dood, dan gebeurt dit meest door hartinsufficiëntie, welke met het optreden van oedemen gepaard gaat.

In het eerste stadium bestaat geene azotaemie, maar met de constante van AMBARD is het mogelijk eene latente, verminderde doorgankelijkheid der nieren op te sporen. Ik vond daaromtrent de volgende bepalingen:

AUBERTIN en PARVU <sup>1)</sup> vonden, wanneer de verhoogde bloedsdruk het *eenige* symptoom was, eene normale constante. Bij de gevallen, waarin deze verhoogd was, waren steeds andere symptomen te vinden van eene bestaande nephritis. Zij konden geen verband vinden tusschen de ureum-constante en den graad van hypertensie.

CHARLES en FIESSINGER <sup>2)</sup> bepaalden in 40 gevallen den bloedsdruk en de constante van AMBARD. In 34 gevallen waren *beide* verhoogd. In de overige zes, wel de bloeds-

<sup>1)</sup> Soc. de Biol., 21 Dec. 1912.

<sup>2)</sup> Soc. de Biol., 8 Nov. 1913.

druk, echter niet de constante. Bij deze laatste bestond wel galoprythmus en was er een spoor eiwit in de urine. Zij meenen, dat de hooge bloedsdruk dient om door de reeds ondoorgankelijk wordende nier toch eene grootere hoeveelheid ureum heen te kunnen drijven. Zoolang dit gelukt, blijft, ook volgens de methode van AMBARD, de ureumuitscheiding normaal.

WEILL vond bij oude mensen (boven de 65 jaar) zonder verder eenig symptoom eener nieraandoening, steeds eene verhoogde constante (hooger dan 0.097). Bij de meesten was de bloedsdruk verhoogd.

ad c. In de typische gevallen heeft NaCl-retentie oedeem, resp. praеоedeem, tengevolge.<sup>1)</sup> Deze oedemen kunnen peripheer gezeteld zijn (en dan meest onder de oogleden en aan de enkels) of inwendig (oedèmes viscéraux).

Daar de inwendige oedemen in alle organen en weefsels aanwezig kunnen zijn, treden bij dezen vorm ook velerlei symptomen op. Vaak voorkomend zijn de ademhalingsstoornissen, dyspnoe tengevolge van oedeem van het longweefsel. Verder bronchitis, pharynx-oedeem. Vochtophooping en in alle met serosa bekleede holten. Gastro-intestinale-verschijnselen, als herhaald braken van groote hoeveelheden vloeistof, diarrhoeën. In braaksel en ontlasting kan men dan een hoog gehalte aan NaCl vinden.

Symptomen van den kant van het zenuwstelsel. Hoofdpijnen, eclamptische aanvallen, coma, ademhaling van Cheyne-Stokes, delirien. Een groot deel dezer verschijnselen kan ook optreden door N-retentie. Neemt men ze echter waar bij gevallen met typische NaCl-retentie, dan ziet men onder den invloed van melk of keukenzout-arm-diët deze symptomen geheel of gedeeltelijk teruggaan (behalve in het laatste stadium der ziekte).

De oorzaak van het zoo veelvuldig voorkomend symp-

---

<sup>1)</sup> WIDAL et JAVAL, La cure de déchloruration, 1913, blz. 36.

toom van dyspnoe bij de NaCl-retentie is niet altijd duidelijk. Want ook zonder oedeemvorming, bij de „*rétention sèche*” tengevolge van chronische interstitieele nephritis, ziet men vaak dyspnoe optreden. Volgens AMBARD<sup>1)</sup> verdwijnt deze met een NaCl-arm dieet, om weer op te treden na NaCl-toevoeging.

Door WIDAL zijn enkele gevallen beschreven, waar de albuminurie parallel liep met de NaCl-uitscheiding, mischien door oedeem der nierepitheliën.

De constante van AMBARD is in de typische gevallen, dus waar *alleen* NaCl-retentie met oedemen bestaat, normaal. Zulke gevallen komen echter niet veel voor. Meest is ook de permeabiliteit voor het ureum tegelijkertijd meer of minder gestoord en wordt K dus groter.

WEILL<sup>2)</sup> onderzocht 21 gevallen van nephritis met NaCl-retentie en oedemen en vond in 9 gevallen de constante normaal (van 0.063 tot 0.083). Bij de 12 overige was deze verhoogd (0.100 tot 0.460).

AMBARD en MORENO beschrijven één geval, waar zij sterk verlaagd was (0.056), hetgeen wijst op eene *verhoogde* permeabiliteit voor het ureum, evenals deze voor kleurstoffen herhaaldelijk is geconstateerd.

ad d. *de vormen van chronische nephritis met symptomen door de N-retentie.* Deze komen zeer veel als zuiver ziektebeeld voor, veel meer dan de voorgaande vorm.

In het algemeen is er *geen parallellisme* tusschen de grof-klinische symptomen en de hoeveelheid ureum in het bloed. Soms vindt men bij eene betrekkelijk kleine hoeveelheid geretineerd ureum reeds zware (uraemische) symptomen en in een ander geval heeft de patiënt, bij sterke ophooping in het bloed, nog weinig lasten.

Waarom de eene patiënt vroeger en heviger vergiftigings-

<sup>1)</sup> AMBARD, Thèse de Paris, 1905.

<sup>2)</sup> WEILL, WIDAL, AMBARD, Semaine médicale No. 31, 1912, blz. 361 en WEILL, l'Azotémie.

verschijnselen vertoont dan de andere, is niet bekend. Het weerstandsvermogen van den geheelen persoon of misschien ook van enkele organen (lever, hersenen) spelen hierbij waarschijnlijk eene belangrijke rol.

Bij *alle gevallen van N-retentie is de bloedsdruk verhoogd* en kunnen dus de symptomen, hiervan afhankelijk, zich voordoen.

Op grond dan van de waarneming van talrijke gevallen schrijft WIDAL aan de N-retentie de volgende symptomen toe:

a. *snelle vermoeidheid, neiging om veel te slapen, sufheid in meer of minder graad.* Later kan dit overgaan in eene sterke *uitputting*, vaak met *vermindering van het geheugen*. De sufheid kan leiden tot *somnolentie* en ten slotte tot een *comateusen* toestand.

b. symptomen van den kant van *maag en darmen*. Soms reeds in den beginne klaagt de patient over *gebrek aan eetlust*. Deze klacht kan sterk uitgesproken zijn en leiden tot eene *walging* voor alle voedsel, in het bijzonder voor vleesch en bouillon. In andere gevallen is echter de eetlust goed. Enkele malen bestaat een spoedig optredend *gevoel van verzadiging*.

Naast deze symptomen komen veel voor: *misselijkheid en braken*, vooral bij iedere poging om voedsel te gebruiken. In het braaksel vindt men soms een vrij hoog gehalte aan ureum. Het schijnt, dat, evenals voor het NaCl het lichaam zich langs het slijmvlies van de maag en misschien ook van de darmen, van het overvloedige ureum tracht te ontdoen. Aan eene toxische werking, hetzij direct van het ureum of van ammoniumcarbonaat, dat er zich uit vormt, worden ook toegeschreven *de ulcerouse stomatitis, de speekselvloed, de tandvleeschbloedingen, de darmzweren met bloedige ontlasting*, welke bij uraemie nogal eens worden gevonden.

c. symptomen van den kant van het zenuwstelsel. Deze zijn bekend genoeg uit het klassieke beeld der

uraemie <sup>1)</sup>. Dezelfde symptomen, zooals *de ademhaling van Cheijne-Stokes, convulsies, hoofdpijnen*, komen trouwens ook voor bij de NaCl-retentie.

d. een reeds lang bekend symptoom, maar waarop door WIDAL nog eens is gewezen, is de *huidjeuk*, speciaal bij de N-retentie en vaak als beginsymptoom. Deze is vroeger wel toegeschreven aan het voorkomen van ureum in het zweet. In werkelijkheid heeft men echter slechts zelden eene vermeerdering van ureum in het zweet kunnen vaststellen. WEILL zag dit symptoom van den huidjeuk onder 124 patienten, elf maal. Het ureumgehalte van het bloed wisselde in die gevallen van 0.98 tot 5.44 gr. per liter. De jeuk kan heel sterk zijn en de tot dusver gevolgde therapie is vrijwel machteloos. Van belang is het daarom, dat WIDAL na lumbaalpunctie in zeven gevallen uitgevoerd, vier maal den jeuk zag verdwijnen en één maal verbetering volgde. Er werd daarbij 15—20 cM<sup>3</sup>. lumbaalvocht (dat onder hoogen druk stond) ontlast.

e. *de anaemie* zou volgens de Fransche onderzoekers in het bijzonder optreden bij gelijktijdig bestaande azotaemie. Dit is des te merkwaardiger, omdat men dit symptoom veelal beschreven vindt bij de parenchymateuse nephritis en dan wordt beschouwd als een gevolg van de daarbij optredende hydraemie.

Door WIDAL <sup>2)</sup> is een geval beschreven van doodelijk verloopende anaemie, gepaard met sterke azotaemie (4.49 gr. ureum per liter). Van belang was in dit geval, dat eene normale resistentie der roode bloedlichaampjes tegenover verdunde NaCl-oplossingen werd gevonden en tegelijkertijd talrijke erythrocyten met basophile korreling (6  $\frac{0}{10}$ ).

<sup>1)</sup> WIDAL en WEILL, Soc. méd. des Hôpit., 21 Juli 1911; Semaine médic. 1911, blz. 359.

<sup>2)</sup> WIDAL, ABRAMI en BRÛLÉ, Sem. médicale 1907, blz. 610; Soc. méd. d. H., 13 Dec. 1907.

Zie ook: Semaine médicale, 1911, blz. 610, 1912, blz. 118.

In tegenstelling met andere anaemien, is bij deze patienten de pols vol en gespannen door de begeleidende nephritis, hetgeen voor de diagnose van belang is.

Misschien als gevolg van deze anaemie met azotaemie komen bij deze lijders nogal eens *neusbloedingen* en *haemorrhagien* in andere organen voor. Soms *haematurie*, die echter nooit sterk is. Deze bloedingen duren lang, zijn nooit overvloedig en wel te onderscheiden van die welke ontstaan door barsten van een vat door den verhoogden bloedsdruk. Als verdere bloedverandering wordt genoemd *leucocytose*. WEILL vond 13.530 tot 56.000 witte bloedlichaampjes per mM<sup>3</sup>. Het was eene polynucleaire leucocytose met geringe eosinophilie. *Het schijnt, dat eene sterke leucocytose eene ongunstige prognose geeft.*

Als *complicaties* van de chronische nephritis treden dikwijls op:

*a. infecties* van verschillenden aard, vooral van de huid en de ademhalingsorganen. Bekend is de vatbaarheid van nierlijders voor erysipelas, furunculose, ekzemen, enz. Het optreden van bronchitis, pneumonie is bij hen een veelvuldig voorkomend verschijnsel. Deze complicaties mogen slechts ten deele beschouwd worden als samenhangend met de N-retentie, daar zij ook bij nephritislijders met NaCl-retentie dikwijls gezien worden. Daarentegen beschouwt WIDAL <sup>1)</sup> als gevolg der ureum-retentie de complicatie der nephritis met

*b. pericarditis*. Het spreekt van zelf, dat wij hier op het oog hebben de pericarditis, die tot op zekere hoogte specifiek is voor dezen vorm van nephritis. Natuurlijk kan eene ophooping van vloeistof in het pericardium bij elke nephritis voorkomen, hetzij door algemeene cardiale stuwung, hetzij als NaCl-oedeem of eindelijk als bacterieele infectie.

---

<sup>1)</sup> WIDAL en WEILL. Journal d'urologie, 1912, blz. 177.

Hetgeen wij echter hier op het oog hebben is een sero-fibrineus exsudaat met neo-membranen in het pericardium, meestal in het eindstadium van nephritislijders met sterke ureum-retentie. De beide bladen van het pericardium hebben door de fibrine een ruw oppervlak, „en langue de chat”, zooals WIDAL het uitdrukt. Klinisch geeft deze pericarditis soms weinig verschijnselen, eene enkele maal pijn in de borststreek en bij auscultatie wrijfgeruischen.

WIDAL en WEILL zagen deze complicatie in 11 gevallen, waarvan 7 tijdens het leven waren herkend. Het ureum-gehalte wisselde van 1.87 gr. tot 4.40 gr. per liter.

Bij deze laatste gevallen volgde de dood binnen 2—8 dagen; bij de vier andere eveneens binnen korten tijd.

Het bacteriologisch onderzoek was in 6 gevallen *negatief*, in 1 geval werden streptokokken gevonden, in 4 gevallen pneumokokken. Bij deze laatste vier bestond tevens eene pneumonie.

De pericarditis is waarschijnlijk niet de oorzaak van den dood, maar deze is het gevolg van de daarmede gepaard gaande azotaemie. Dat het verschijnsel prognostisch zoo ongunstig is, is ook uit de steeds sterke ureum-retentie af te leiden

*c. De afwijkingen in den fundus oculi.*

Aandoeningen van de retina kunnen bij alle vormen van chronische nepritis voorkomen;

bij den chloruraemischen vorm kan oedeem van de papil optreden, welke geene blijvende gezichtsstoornissen geeft, maar soms de oorzaak is van eene voorbijgaande amaurose (*oeil chlorurémique*). <sup>1)</sup>

Bij de vormen, die met *hoogen bloeddruk* gepaard gaan, komen vaak netvlies-bloedingen voor. (*oeil d'hypertension*).

<sup>1)</sup> WIDAL en VAUCHER, S. m. d. H., 15 April 1910; Sem. médic. 1910, blz. 190.

En ten slotte behoort bij den azotaemischen vorm van nephritis de *retinitis albuminurica*.

Algemeen bekend is, dat zij vooral voorkomt bij de chronische interstitieele nephritis en prognostisch een zeer ongunstig verschijnsel is. Meestal duurt het leven, nadat deze retinitis herkend is, niet langer dan één tot anderhalf jaar. Slechts zeer enkele gevallen zijn beschreven, waarbij de patient langer in leven bleef en de retinitis, onder het achterblijven van defecten, genas. Waar nu WIDAL aan de ureumretentie zoo'n groote beteekenis toekent en deze steeds bij die netvliesandoening kon constateeren, is het niet te verwonderen, dat hij verband zoekt tusschen het ureumgehalte van het bloed en de retinitis.

De eerste mededeeling hierover dateert van 1910.<sup>1)</sup>

Hij had toen 71 chronische nephritiden op dat symptoom onderzocht, van welke 17 eene retinitis vertoonden. Alle deze 17 hadden tevens eene meer of minder sterke azotaemie. 12 ervan stierven binnen een tijd, wisselende van 3 dagen tot 12 maanden. Hij besluit daarom, dat de *retinitis albuminurica* eigenlijk eene *retinitis azotaemica* is.

Na dien zijn over het verband tusschen deze verschijnselen verscheidene nadere mededeelingen verschenen.

WEILL<sup>2)</sup> vermeldt, dat hij bij 194 gevallen van chronische nephritis, 124 maal den azotaemischen vorm vond. Van deze hadden 56 eene retinitis, d. i. dus 33 % van *alle* gevallen en 54 % van de gevallen met ureumretentie. Hij veronderstelt, dat de retinitis misschien nog veelvuldiger voorkomt, omdat deze soms slechts mikroskopisch is te herkennen.

Dikwijls is het een *beginsymptoom* der ziekte. Het treedt

<sup>1)</sup> WIDAL, WEILL en MORAX, S. m. d. H., 22 April 1910; Ser. médic. 1910, blz. 203.

<sup>2)</sup> WEILL, l'Azotémie, blz. 92.

nogal eens bij jeugdige patienten op. ROCHON-DUVIGNEAUD,<sup>1)</sup> die een zeer lezenswaardig rapport over de retinitis albuminurica publiceerde, vond tusschen 10—20 jaar 8 gevallen, tusschen 20—30 jaar 38 gevallen en tusschen 30—40 jaar 41 gevallen. Daarboven neemt het aantal snel af. WEILL vond 41 gevallen tusschen het 16<sup>e</sup> en 40<sup>e</sup> jaar en 25 boven het 40<sup>e</sup> jaar.

Vaak is de klacht over het slechte zien de eerste reden, waarom de patient hulp zoekt. Er bestaat dan reeds eene zwakke azotaemie. WEILL vermeldt 14 van zulke gevallen, met een ureumgehalte van 0.57 tot 0.96 gr. Van deze konden er 10 in den verderen loop hunner ziekte worden nagegaan, die allen stierven binnen 5 tot 22 maanden *onder toenemende ureum-retentie*.

In alle andere gevallen was de azotaemie reeds bekend en kwam als complicatie hierbij de retinitis.

Niet alle klachten van nephritislijders over de oogen berusten echter op retinitis. Men hoort deze menschen vaak klagen over snelle vermoeidheid bij het zien, over onduidelijk zien als door een nevel, over „mouches volantes”. Deze klachten staan in *geen* verband met eene retinitis.

Aan den anderen kant hebben de patienten met retinitis, zoolang de macula nog intact is, dikwijls in het geheel geen hinder van de netvlies-aandoening.

ROCHON-DUVIGNEAUD deelt 12 gevallen mede, alle met ureum-retentie. Indien deze in den beginne niet in het bloed duidelijk was, was zij toch aan te toonen door een verhoogden index van AMBARD. Uitvoerig worden de ziektegeschiedenissen medegedeeld. Steeds ging het verder verloop der retinitis evenwijdig met de ontwikkeling der ureum-retentie. Wel bestond in enkele gevallen reeds eene

<sup>1)</sup> ROCHON-DUVIGNEAUD, Soc. française d'ophtalmologie, Deel XXIX, 1912, blz. 88.

sterke retinitis, terwijl de azotaemie nog slechts zwak was. In deze laatste gevallen bepaalde het ureumgehalte van het bloed den duur der ziekte.

Hoe moet men zich het verband tusschen nephritis en retinitis voorstellen? <sup>1)</sup> Zooals wij zagen, kan men niet zeggen, dat de retinitis met een zeker stadium der nephritis, noch met een zekeren graad van ureum-retentie samenhangt. Men kan alleen zeggen, *waar retinitis bestaat, is ook altijd ureum-retentie* (WIDAL). Dus veroorzaken doet de ureum-retentie de retinitis niet. Het zijn CHAUFFARD <sup>2)</sup> en zijne leerlingen geweest, die getracht hebben het ontstaan der retinitis te verklaren. Zij vonden het belangrijke feit, dat bij ieder geval van chronische nephritis het cholesterine-gehalte <sup>3)</sup> van het bloed vermeerderd is. En in het algemeen zóó, dat bij laag ureum-gehalte hooge cholesterine-waarden, bij hoog ureum-gehalte lage cholesterine-waarden in het serum voorkomen. Zoodat juist bij de nephritis met NaCl-retentie en oedemen de sterkste cholesterine-ophooping in het bloed voorkomt. Dit kan niet liggen aan eene verminderde doorgankelijkheid der nier voor deze stof, want ook onder de normale omstandigheden komt zij slechts in sporen in de urine voor, terwijl in het bloed steeds  $\pm 1.5$  gr. per liter aanwezig is. CHAUFFARD beschrijft eenige gevallen van retinitis albuminurica, waarbij het ureum-gehalte van het bloed niet of slechts weinig verhoogd was. Bij deze gevallen was echter het *cholesterinegehalte* van het serum steeds duidelijk verhoogd (van 1.50 gr. tot 3—8 gr. per L.). De hyper-cholesterinaemie ontstaat dus vóór de azotaemie en daalt, wanneer deze laatste toeneemt. CHAUFFARD meent nu, dat de overmaat cholesterine in het serum de oorzaak is, dat dit gedepo-

<sup>1)</sup> ROCHON-DUVIGNEAUD, l. c., blz. 195.

<sup>2)</sup> CHAUFFARD, Semaine médicale, 1912, blz. 195.

<sup>3)</sup> A. GRIGAUT, Le cycle de la cholesterinémie. Thèse de Paris 1913, met alle litteratuur.

neerd wordt in de retina in den vorm van „plaques”, terwijl de ureum-retentie van secundair belang daarvoor zou zijn. Ook histologische gegevens haalt CHAUFFARD ten gunste zijner hypothese aan. LAUBER en ADAMÛK vonden n.l. in de zieke retina ophooping van cholesterine-esters. De reden, waarom deze juist hier gedeponeerd worden, zoekt hij in niet nader omschreven circulatiestoornissen in het netvlies. Misschien dat hierbij de verhoogde druk van het cerebrosпинаalvocht eene rol speelt.

CHAUFFARD zag tweemaal verbetering der oogsymptomen na lumbaalpunctie optreden.

De oorzaak van de hypercholesterinaemie is waarschijnlijk een vermeerderde aanmaak, misschien in de bijnier. Eene hyperépinephrie vindt men ook anatomisch vaak bij chronische nephritis. Deze hyperépinephrie, met adrena-linaemie en cholesterinaemie als gevolg, zouden misschien dienen om de giften, die in het lichaam opgehoopt worden, onschadelijk maken.

Ook de retinitis bij diabetes en graviditeit, waarbij cholesterinaemie regel is en bij welke de azotaemie óf ontbreekt óf slechts voorbijgaand optreedt, zou zoo misschien verklaard kunnen worden.

Indien dit zoo is, vraagt men zich af, waarom in andere gevallen van hypercholesterinaemie (bij cholelithiasis, xanthelasma) dan nooit retinitis optreedt. Dit is nog niet opgehelderd.

Deze onderzoeken van CHAUFFARD zijn, behalve door vele anderen, ook herhaald door WIDAL<sup>1)</sup>, waarbij het bovenstaande geheel bevestigd werd. Behalve cholesterine vonden zij ook andere stoffen als lecithine en echte vetten (lipaemie) bij nephritis in het bloed vermeerderd.

Echter kan WIDAL niet medegaan met CHAUFFARD in

<sup>1)</sup> WIDAL, WEILL en LAUDAT, Semaine médicale No. 45, 1912, blz. 529.

diens verklaring van de retinitis albuminurica. En wel, omdat de hypercholesterinaemie het sterkst is bij nephritis met NaCl-retentie en oedemen, waarbij retinitis zeldzaam is, zolang geene ureum-retentie bestaat. De retinitis treedt verder in de meeste gevallen op tegelijk met de ureum-retentie, terwijl de cholesterine-vermeerdering dan toch reeds langen tijd heeft bestaan. Ook ROCHON-DUVIGNEAUD meent, op grond van histologisch onderzoek, dat het cholesterine en de andere vetachtige stoffen slechts eene secundaire plaats bij het ontstaan der retinitis innemen. Het voornaamste product is het fibrineus exsudaat in de retina (misschien analoog aan het exsudaat bij de azotaemische pericarditis).

Hoewel dus tusschen de verschillende onderzoekers over deze punten verschil van meening bestaat, kan men van een strijd tusschen beide partijen niet spreken. Zij bevestigen toch elkanders resultaten volkomen. Slechts over de overwegende beteekenis van de ééne of van de andere bevinding zijn zij het niet geheel eens. Dat bij retinitis hyperazotaemie en hypercholesterinaemie voorkomen, staat vast.

Tot slot van dit hoofdstuk wil ik nog eenige toepassingen van de constante van AMBARD vermelden, voor zooverre deze niet in de voorgaande bladzijden zijn genoemd.

Wij hebben reeds de vormen van chronische nephritis met sterke ureumretentie beschreven, waarbij van tijd tot tijd remissies optreden. De constante van AMBARD schijnt tijdens die dalingen echter hoog te blijven. JAVAL<sup>1)</sup> deelt de geschiedenis mede van een patient, die eerst 4 gram ureum in het bloed had, maar na eenigen tijd eene daling vertoonde tot 1.25 gr. Echter bleef de coëfficiënt hoog: 0.69 en 0.68. Ook bij de dalingen, die men verkrijgt door een N-arm diët bij zwakke ureum-retentie schijnt de

---

<sup>1)</sup> MOSNY, JAVAL en LÉVY-BRUHL Soc. méd. des Hôpit. 1911 blz. 374.

constante niet veel te wisselen. Echter bestaan hierover nog slechts weinige mededeelingen.

Het schijnt, dat de coëfficiënt niet alleen bij echte nier-aandoeningen verhoogd wordt, maar dat ook door stuwung van uit het hart de ureum-uitscheiding door de nieren gestoord wordt.<sup>1)</sup> Zoo is bij chronische bronchitis en emphyseem, die met stuwung gepaard gaan, de constante in enkele gevallen verhoogd gevonden. Zij wisselde van 0.100 tot 0.260 en was in de meeste gevallen *niet in overeenstemming* met het ureumgehalte van het bloed. Bij sommige patienten kon naast de hartaandoening nog eene nieraandoening gediagnostiseerd worden, welke dan de hooge K zou verklaren, maar bij velen was dit niet mogelijk.

WIDAL<sup>2)</sup> wijst op de *disharmonie*, die er vaak bestaat tusschen de ureum-retentie en de constante, vooral bij hartlijders. Een ander nadeel van de bepaling der constante is, dat bij nephritislijders de ureum-retentie meest vrij standvastig is, terwijl de waarde van K sterk kan wisselen. Zoo vond WIDAL in het serum resp. 2.16 gr. en 2.45 gr., terwijl de constante schommelde van 0.22 tot 0.900. Ook van andere zijde zijn hierover mededeelingen gedaan.

Voor het stellen der *prognose* bij chronische nephritis lijkt mij de bepaling van de constante van weinig waarde. Deze toch wordt bepaald door het ureumgehalte van het bloed. Vindt men eene hooge constante bij laag ureumgehalte, dan kan ons dit slechts eene waarschuwing zijn, om op te letten of in het verder verloop der ziekte geene sterkere retentie optreedt.

AMBARD<sup>3)</sup> wijst erop, dat vooral *oligurie* (hetzij door

<sup>1)</sup> JOSUÉ, Sem. méd. 1913, No. 44, blz. 527; NITESCO, Soc. de Biol., 21 en 28 Juni 1913.

<sup>2)</sup> WIDAL, Sem. méd. 1913, No. 31, blz. 370.

<sup>3)</sup> AMBARD, Sem. méd. 1913, No. 50, blz. 597.

nephritis, hetzij door hartstuwings) de coëfficiënt belangrijk beïnvloedt.

RIST en KINDBERG <sup>1)</sup> meenen in de *verlaging* der constante van AMBARD een symptoom te zien, typisch voor *amyloïde* degeneratie der nieren bij lijders aan tuberculose. Hierbij zou dus eene verhoogde doorlaatbaarheid der nieren voor ureum bestaan. Wellicht hangt hiermede samen het reeds lang bekende feit, dat uraëmie bij amyloid der nieren zelden optreedt. Zij vonden in 8 gevallen eene constante, wisselende van 0.025 tot 0.054, terwijl het ureumgehalte van het serum ten hoogste 220 mgr. bedroeg. Ook het gehalte aan keukenzout in het serum was zeer laag. Daar het ureumgehalte der urine normaal was, is de oorzaak der lage K voornamelijk te zoeken in het lage ureumgehalte van het bloed. In alle deze gevallen werd de diagnose bevestigd door de sectie. In latere stadiën van amyloid vonden zij dikwijls eene *verhooging* der constante, maar dan bestond altijd naast de amyloïde degeneratie eene sterke chronische nephritis.

In enkele gevallen kan *alleen* het vinden van eene verhoogde constante ons op het spoor brengen van eene beginnende nephritis. Daarvan zijn door WEILL eenige voorbeelden beschreven.

Over de bepaling van K bij orthostatische en cyclische albuminurie, waarbij het niet zeker is, of werkelijk nierafwijkingen bestaan, zijn slechts twee mededeelingen verschenen. WIDAL <sup>2)</sup> beschrijft een geval van orthostatische albuminurie met een normaal ureumgehalte van het bloed. In liggende houding bedroeg de constante 0.087, in staande houding 0.216! Na 14 dagen rust en melkdiët bedroegen deze waarden resp. 0.085 en 0.093. Telkens als de patient

---

<sup>1)</sup> RIST en LÉON-KINDBERG, Journal d'urologie 1913. Deel III No. 5, blz. 561.

<sup>2)</sup> WIDAL, LEMIERRE en WEILL, Journal d'urologie 1912, Deel I, blz. 26.

naar huis ging en niet behandeld werd, steeg de constante weer, wanneer zij in staande houding bepaald werd. Ook in een ander geval beschrijft hij dezelfde wisselingen. WIDAL meent te mogen besluiten, dat naast de orthostatische albuminurie eene orthostatische verlangzaming der ureum-uitscheiding plaats heeft.

Ook DOBROVICI<sup>1)</sup> vond bij een geval van cyclische albuminurie de constante verhoogd tot 0.100 en 0.150 tijdens de perioden van eiwituitscheiding.

Over de waarde der bepaling van de constante voor de *urologie* wil ik hier slechts zeer kort zijn. Door CHEVASSU, LEGUEU en SAVIDAN<sup>2)</sup> zijn talrijke bepalingen gedaan. (door LEGUEU alleen 800).

Deze laatste gaat zoover, dat hij de indicatie tot operatie laat afhangen (in verband met andere gegevens) van de waarde van K. Want hij kwam tot de ervaring, dat wanneer K. hooger is dan 0.150, *beide nieren* ziek zijn. Vooral wijst hij erop, dat de bepaling der constante slechts de stoornis in de ureum-uitscheiding aangeeft, *niet* den *aard* der aandoening. Zoo kan b.v. eene niertuberculose bestaan met eene  $K = 0.200$ , veroorzaakt door een dubbelzijdig tuberculeus proces. Maar ook kan natuurlijk eene dubbelzijdige chronische nephritis bij eene éézijdige niertuberculose bestaan.

<sup>1)</sup> DOBROVICI, Sem. médic. 1913, No. 49, blz. 584.

<sup>2)</sup> CHEVASSU, Presse médicale 1912, No. 47, blz. 493; No. 49, blz. 513; LEGUEU, Journ. d'urologie, 1913, Deel III, blz. 289; SAVIDAN, Thèse de Paris, 1912.

## HOOFDSTUK VII.

### Verdere onderzoekingen over de retentie van N-houdende stofwisselingsproducten bij nephritis.

Het zou zeker, in verband met de tegenwoordig heersche opvattingen omtrent de beteekenis van het ureumgehalte van het bloed, interessant zijn historisch de beschouwingen over deze stof in den loop der jaren na te gaan. Het zou dan blijken, dat al sedert de allereerste onderzoekingen over nephritis, het voorkomen van een verhoogd ureumgehalte van het bloed (tenminste van datgene, wat men met de toenmalige methoden voor ureum hield) de aandacht heeft getrokken. Terwijl men langen tijd getwist heeft over de vraag of in het normale bloed ureum voorkwam, was men het er over eens, dat deze stof bij vele gevallen van nephritis, en vooral bij die, welke het beeld der „uraemie” vertoonden in het bloed voorkwam. Eene volledige lijst van hen, die hierover bepalingen deden, vindt men bij STRAUSS, QUINQUAUD en ASCOLI.<sup>1)</sup> Ik verwijs dus hen, die hierin belang stellen, naar deze publicaties.

Men zou misschien hierdoor geneigd zijn te meenen, dat de onderzoekingen van WIDAL ons in dit opzicht niets nieuws hebben gebracht. Zooals het veelal in de wetenschap gaat, steunen ook hier weder de nieuwere opvattingen op de oudere. Er is echter een verschil tusschen beide, wanneer men nagaat uit welk oogpunt de ureumophooping in het serum door de verschillende

---

<sup>1)</sup> QUINQUAUD, *De l'urée*, Paris 1897; STRAUSS, *Die chron. Nieren-entzünd. enz.*, Berlin 1902, blz. 10—13; ASCOLI, *Vorlesungen über Uraemie* 1903.

schrijvers werd nagegaan. Terwijl, zooals wij zagen, WIDAL hieraan vooral de beteekenis hechtte voor de bepaling der *prognose* van het ziektegeval, en de verklaring der symptomen, draait bij de meeste andere schrijvers alles om de vraag: Wordt door het ureum de *uraemie* veroorzaakt? Zoo het niet het ureum is, welke der N-houdende niet-eiwit-componenten van het serum is dan de oorzaak, of zijn zij het misschien alle te zamen (de zgn. rest- of filtraat-N)? <sup>1)</sup> Daarom hebben deze onderzoekingen voor ons slechts betrekkelijk weinig waarde. In de meeste gevallen wordt slechts opgegeven: niet of wel *uraemie* aanwezig, zonder dat wij over het verder verloop der ziekte iets vernemen. Ook is een nadeel, dat bij verreweg de meerderheid der patienten slechts ééne bepaling kon worden gedaan door de groote hoeveelheid bloed, welke men noodig had. Tegenwoordig wordt juist aan het *verloop* van het ureum- of N-gehalte groote waarde toegekend.

En nog veel meer dan bij de urine, doet zich in het serum de moeilijkheid gelden van een goede methode, om het ureumgehalte van het bloed te bepalen.

In de voorgaande regels werd reeds eenige malen het woord ureum genoemd naast rest-N.

Hoe verhouden ureum- en rest-stikstof zich tot elkaar?

Bij normale menschen is de verdeeling der rest-N ongeveer als volgt: de totale rest-N in het bloed (of serum) bedraagt 20—35 mgr. per 100 cM<sup>3</sup>. De ureum-N maakt hiervan uit 50—75 %, de ammoniak-N 3.5—7.7 %, de urinezuur-N 2.5 %. De hoeveelheid, die dan nog overblijft, komt voor rekening van kreatine, hippuurzuur, aminozuren en sporen aromatische verbindingen, als het indol. Het blijkt dus, dat de ureum-N het grootste deel uitmaakt van de totale rest-N.

<sup>1)</sup> Ook wel a-biureet-N genaamd.

Rekent men van de 20—35 mgr. rest-N de helft tot  $\frac{4}{5}$  deel als uit ureum bestaande, dan is dus in 100 cc serum 10—28 mgr. ureum-N, overeenkomende met 21—60 mgr. ureum.

Hoewel over de absolute waarden der verschillende N-compomenten de opgaven nogal uiteenloopen, wordt deze verhouding door allen bevestigd. Van groot belang is, dat vooral uit de onderzoekingen van STRAUSS bleek, dat het ureum-N-gehalte steeds parallel liep met de totale rest-N, behalve in enkele gevallen, waar ernstige leverstoornissen bestonden. Maar bij nephritis en ook bij uraemie (hoewel bij dit ziektebeeld ook de leverfunctie waarschijnlijk gestoord is) geeft de bepaling der rest-N eenzelfde inzicht in de retentie als die van het ureum. Het bleek tevens, en vooral door WIDAL en RONCHÈSE <sup>1)</sup> zijn hierover onderzoekingen gedaan, dat *bij die gevallen van nephritis, waar ureumretentie bestaat, de ureum-N stijgt ten koste van de andere N-houdende producten*, en dan soms 80—90—96 % der totale rest-N uitmaakt. Misschien is dat zoo te verklaren, dat bij minder doorgankelijk worden der nieren alle N-producten worden gereteneerd. Maar het ammoniak, urinezuur, aminozuren enz. worden, indien de lever goed functioneert nog verder omgezet in ureum, terwijl deze stof zelf onveranderd wordt opgehoopt in het bloed. Ook door OBERMAYER en POPPER is deze relatieve vermeerdering van het ureum bevestigd.

Een kort woord over de andere N-houdende stoffen in het bloed.

Zooals uit het bovengezegde blijkt, worden deze alle in meer of minder mate opgehoopt in het bloed bij chronische nephritis, maar nooit zoo sterk als het ureum. Normaal bedraagt het ammoniak-N-gehalte van het serum 0.65—1.4 mgr. per 100 cc bloed. Gemiddeld vond STRAUSS bij 12

---

<sup>1)</sup> WIDAL en RONCHÈSE, Semaine médicale 1906, blz. 68.

gevallen van interstitieele nephritis 5.2 mgr. ammoniak-N per 100 cc. Eene enkele maal was het zeer hoog en wel 7.1 mgr. WINTERBERG<sup>1)</sup> vond lager waarden, slechts eene verhooging tot 2.15 mgr. Ook het urinezuur (normaal 0.6 mgr. urinezuur-N per 100 cc serum) is bij interstitieele nephritis verhoogd tot 1, soms tot 2 mgr. urinezuur-N toe (STRAUSS).

Het blijkt dus, dat alle N-houdende stoffen bij chronische nephritis vermeerderd zijn. Hiermede stemt overeen de bijna altijd aanwezige verlaging van het normale vriespunt van het serum (van  $-0.56^{\circ}$  tot  $-0.70^{\circ}$  en nog lager). Deze daling wordt *niet* door het NaCl veroorzaakt, daar wij zagen, dat dit bij retentie in het bloed slechts zeer weinig vermeedert. En tevens geven de medegedeelde onderzoekingen ons het recht, practisch de verhooging van de rest-N en van het ureum als met elkander parallel verloopende te beschouwen.

De meest uitgebreide onderzoekingen omtrent de rest-N bij nephritis zijn door STRAUSS gedaan<sup>2)</sup>. Bij 28 gevallen van chronische interstitieele nephritis zonder uraemie bedroeg de waarde der rest-N 63 mgr. tot 116 mgr. per 100 cc. Rekent men hiervan  $\frac{4}{5}$  deel als ureum, dan bedraagt dit 1.07 tot 2 gr. ureum per liter, sterk verhoogde waarden dus. Er is dan ook bij vermeld, dat 15 patiënten gestorven zijn. Echter is niet opgegeven hoe lang vóór den dood deze waarden bepaald zijn, noch voor de overige gevallen, hoe het verder verloop is geweest.

Van de 15 gevallen van chronische interstitieele nephritis met uraemie zijn 14 gestorven. Van den 15<sup>en</sup> is niets verder vermeld. De laagste waarde der rest-N bedroeg 68 mgr., de hoogste 266 mgr., gemiddeld dus 129.7 mgr., overeenkomende met ongeveer 1.15 tot 4.55 gr. ureum per liter.

<sup>1)</sup> WINTERBERG, Ztschr. f. klin. Med. 1898, No. 35, blz. 389.

<sup>2)</sup> STRAUSS, l. c., blz. 20.

Zooals te verwachten is, vindt hij bij de chronische parenchymateuse nephritis zonder uraemie niet zulke hoge waarden. Hij deelt 10 getallen mede, verkregen bij zes patiënten. Vijf van dezen zijn gestorven, waarvan echter 3 aan amyloïde degeneratie. De hoeveelheden rest-N wisselden van 25 tot 52 mgr. per 100 cc. Hij vermeldt niet, hoe lang vóór den dood dit is bepaald. Degenen, bij wie het gehalte meerdere malen is nagegaan, hebben allen eene langzaam stijgende hoeveelheid N in het bloed. Bij de 4 chronische gevallen van parenchymateuse nephritis met uraemie bedragen de hoeveelheden 68—90 mgr. N per 100 cc. (= 1.15 tot 1.54 mgr. ur. per L.) Deze zijn allen gestorven. Hij laat daarna volgen een reeks getallen uit transsudaten, exsudaten en oedeemvloeistof. Ook hier vond hij normale waarden alleen bij die, welke optraden bij parenchymateuse nephritis zonder uraemie.

Uit de overige cijfers, die hij mededeelt, blijkt, in overeenstemming met wat wij vroeger vermeldden, dat bij koorts en bij hartstuwning verhoogde waarden der rest-N in het bloed voorkomen. Van belang is nog, dat hij zeer hoge waarden vond bij één geval van coma carcinomatosum (112 mgr.) en één van coma diabeticum (76 mgr.). Of hierbij ook nierveranderingen bestonden, wordt niet vermeld.

Om een overzicht zijner uitkomsten te geven, neem ik hier een tabel uit zijn werk over.

|                                           | Zonder uraemie<br>mgr. per 100 cc. | Met uraemie<br>mgr. per 100 cc. | Zonder uraemie<br>mgr. per 100 cc.      | Met uraemie<br>mgr. per 100 cc. |
|-------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|
| Interstitieele<br>nephritis               | 82.2                               | 129.7                           | 84.8                                    | —                               |
| Parenchym.<br>nephritis                   | 39.7                               | 62.3                            | 27.5                                    | 52.5                            |
| Overgangs-<br>vormen                      | 51.0                               | 120.3                           | 47.5                                    | —                               |
| Gemiddelde waarden uit<br>het bloedserum. |                                    |                                 | Gemiddelde waarden uit<br>transsudaten. |                                 |

De onderzoekingen van ASCOLI <sup>1)</sup> over ditzelfde onderwerp wil ik hier niet alle vermelden. Het zou eene dorre opsomming van ongeveer dezelfde getallen worden. Hij hecht bovendien niet *veel* beteekenis aan de vermeerdering der rest-N. „Hoewel wij de getallen bij nephritis hooger vinden dan bij gezonde menschen, en verder bij de gevallen met uraemie weer hooger dan bij anderen, is er geen duidelijke verhouding tusschen uraemie en slakkengehalte van het bloed. Des te minder, daar omgekeerd ook hooge en zeer hooge waarden bij patienten zonder uraemie gevonden worden.” Daar over de ziektegevallen zelf geene nadere mededeelingen worden gegeven, hebben wij aan zijne getallen niet veel.

Hij gelooft ook niet, dat deze terughgehouden stoffen als het ureum enz. giftig zijn. Want, wanneer men uit het gehalte in het bloed de gezamenlijke hoeveelheden berekent in het lichaam, dan vindt men, dat hoeveelheden als voor dieren giftig zijn, nauwelijks ooit bereikt worden. ASCOLI begaat m. i. hier eene fout, welke ook door vele anderen is gemaakt. Men kan n.l. bij een dier zeer groote hoeveelheden ureum injicieeren, zonder dat vergiftigingsverschijnselen optreden. Want alles wordt snel door de nieren verwijderd. Injicieert men echter zoolang (al of niet met onderbinding der ureteren) tot het gehalte *in het bloed* bereikt wordt, waarmede ook bij den mensch het leven niet vereenigbaar is, dan sterven ook alle proefdieren. Goede proeven zijn o.a. gedaan door WEILL, door QUINQUAUD en GRÉHANT <sup>2)</sup>. Ik laat hierbij in het midden of ook bij nephritis het ureum de inderdaad giftig werkzame stof is. Daartoe mag men uit den dood der proefdieren natuurlijk niet besluiten.

<sup>1)</sup> ASCOLI, l. c., blz. 165 en vlg., tabel II—V.

<sup>2)</sup> WEILL, l'Azotémie 1912, blz. 71; QUINQUAUD en GRÉHANT, L'urée est un poison C. R. de l'Acad. des Sc. 1884, blz. 313.

In twee publicaties heeft VON JAKSCH<sup>1)</sup> het resultaat van zijne onderzoekingen over het ureumgehalte van het bloed bij patienten met verschillende aandoeningen medegedeeld. Daar ik het Festschrift niet kon verkrijgen, wil ik hier alleen eenige getallen uit zijne tweede studie overnemen.

Door hem werden 24 gevallen onderzocht. Uit zijne tabellen volgt, dat het ureumgehalte van het bloed aan groote schommelingen onderhevig is, al naar den aard der ziekte. Het wisselde van 0.0279 gr. (per 100 cc. serum) bij longtuberculose tot 0.4418 gr. bij chronische nephritis met uraemie. Bij ziekten zonder nieraandoening wisselde het meest tusschen 0.0279 % en 0.0493 %, dus getallen, welke met die van andere onderzoekers overeenkomen. Bij nephritis vond hij de hoogste waarden, vooral bij die gevallen, waarbij uitgesproken uraemische symptomen bestonden (0.4175 en 0.4416 %) al zag hij ook uraemie zonder verhooging (0.0647 en 0.0572 %). Deze laatste patienten hadden allen oedemen.

Hij veronderstelt, dat er eene uraemie bestaat, veroorzaakt door ureumretentie en eene andere door hersenoedeem, hoewel hij klinisch bij zijne gevallen geene verschillen zag. De vriespuntsdaling hield gelijken tred met het ureumgehalte.

Ook bij gevallen van pneumonie en typhus, vooral als zij met nieraandoeningen gepaard gingen, vond hij hoge waarden voor het ureumgehalte:

bij pneumonie 0.1084 % bij typhus 0.1499 %.

0.2354 % 0.2468 %.

V. NOORDEN<sup>2)</sup> bespreekt bij de nieraandoeningen de rest-N, door hem filtraat-N genoemd, gemeenschappelijk

<sup>1)</sup> V. JAKSCH, Festschrift f. VON LEYDEN I 1902; id., Ztschr. f. Heilkunde, 1903, blz. 401.

<sup>2)</sup> V. NOORDEN, Handb. der Path. des Stoffw., deel I, 1906, blz. 1026.

met het ureum, daar tusschen beide een verregaand parallellisme bestaat. Zonder zelf nieuwe getallen te geven, bestrijdt hij evenwel de conclusies van STRAUSS, dat er een principiëel onderscheid gelegen zou zijn in de waarde der rest-N bij parenchymateuse en bij interstitieele nephritis. Hij gelooft niet, dat de retentie-stikstof bij schrompelnieren een belangrijker rol speelt dan bij de parenchymateuse vormen, omdat bij deze laatste door de hydraemie en de oedemen de teruggehouden stoffen altijd verdund worden. Meer verdund bloed bevat procentsgewijze natuurlijk minder vaste bestanddeelen en buitendien heeft de geretineerde N gelegenheid, zich verder in de oedemen te verspreiden. Daarom gelooft hij dan ook, dat de N-retentie in dien graad, zooals zij gewoonlijk bij schrompelnieren voorkomt, *ongevaarlijk* is. Want, vervolgt hij, voor den klinikus staat dit vast: De schrompelnier is eene ziekte, die tientallen van jaren goed verdragen wordt, de parenchymateuse nephritis voert in  $\frac{1}{2}$  tot  $1\frac{1}{2}$  jaar tot den dood, wanneer zij niet in schrompeling overgaat en daardoor tot relatieve genezing voert.

Ik begrijp de redeneering van v. NOORDEN niet goed. Hij deelt de tabel van STRAUSS mede en gaat af op diens cijfers. Nu blijkt hieruit, dat bij parenchymateuse nephritis met uraemie het N-gehalte van het bloed verhoogd is tot 62.3 mgr., d.i. toch bijna het dubbele van het normale. Zij hebben in werkelijkheid echter nog veel meer retentie, welke gemaskeerd wordt door de oedemen en de hydraemie. Ik zou nu zeggen: in overeenstemming hiermede gaan zij in  $1-1\frac{1}{2}$  jaar dood.

Evenzoo bij de interstitieele nephritiden. Deze duren 10 jaren en langer, zegt hij. Dat is zeker juist, maar de patienten met interstitieele nephritis zijn eerst gestorven op een tijdstip, waarop eene hooge waarde der rest-N bestond, zooals bij STRAUSS duidelijk te zien is.

De onderzoekingen der latere Duitsche schrijvers hebben

v. NOORDEN dan ook in het ongelijk gesteld. Al meer en meer is gebleken, dat eene hooge rest-N-waarde *prognostisch* ongunstig is, daargelaten de vraag van de mate van giftigheid dezer stoffen.

Door HOHLWEG en MEYER<sup>1)</sup> werd het bloed van 12 lijders aan chronische nephritis onderzocht (4 parench. vormen, 5 interstitieele, 1 overgangsvorm, 1 amyloid en 1 nier-tuberculose).

Om de rest-N in hare bestanddeelen te ontleden, verdeelt hij deze in:

1. een door tannine praecipiteerbaar deel (albumosen).
2. een door tannine niet praecipiteerbaar deel (amino-zuren, ammoniak en andere producten).
3. een deel, bestaande uit ureum.

Als gemiddelde waarden bij menschen met gezonde nieren, geeft hij op, voor 100 cc. serum:

- |    |                                    |     |          |                          |
|----|------------------------------------|-----|----------|--------------------------|
| a. | geheele rest-N = 0.051 gr. N.      |     |          |                          |
| b. | door tannine praecit. deel = 0.006 | " " | = 11.7 % | } der geheele<br>rest-N. |
| c. | " " niet- " " = 0.014              | " " | = 27.4 % |                          |
| d. | ureum-N = 0.031                    | " " | = 70.8 % |                          |

Bij de nephritislijders zonder uraemie vond hij:

Voor de parenchymateuse vormen:

- a. 0.073 gr. N per 100 cc. Hiervan bestond uit:
- b. 19.13 %, c. 19.93 %, d. 60.13 %.

Voor de interstitieele vormen:

- a. 0.081 gr. N per 100 cc. Hiervan bestond uit:
- b. 23.44 %, c. 22.32 %, d. 54.43 %.

De rest-N is bij beide dus duidelijk verhoogd. Hij verkrijgt ongeveer dezelfde waarde als STRAUSS. Alleen is het verschil tusschen interstitieele en parenchymateuse nephritis niet zoo belangrijk.

In 3 gevallen *met uraemie*, die in verbeterden toestand

<sup>1)</sup> HOHLWEG en MEYER, D. Arch. f. klin. Med., Bd. 104, 1911, blz. 216; Hofm. Beiträge, 1908, XV, blz. 381.

het ziekenhuis verlieten, vond hij 62—96 mgr. rest-N, waarvan 43—68 mgr. ureum-N (=450—870 mgr. ureum per liter, dus beginnende azotaemie).

Bij 5 patiënten, met zware uraemie, die allen stierven, vond hij daarentegen:

117—340 mgr. rest-N, waarvan 69—272 mgr. ureum N. De rest-N is dus enorm toegenomen en wel voornamelijk door de vermeerdering van het ureum, dat hier gemiddeld 78 % der geheele hoeveelheid uitmaakt.

Tevens legt hij er den nadruk op, dat vooral van belang is, dat de rest-N gedurende de klinische waarneming eene continue *vermeerdering* vertoont bij de ongunstig verloopende gevallen. Hij kon bij alle letaal verloopende nephritiden dagen- en wekenlang vóór den dood eene sterke retentie van N in het bloed vinden, overschillig, of daarbij het symptomtencomplex der uraemie duidelijk aanwezig was of niet. Hiertegenover vond hij bij alle gevallen, waarbij eene verbetering of stationair-worden van den toestand bereikt werd, eene relatief geringe verhooging, zelfs dan, wanneer voorbijgaand zware uraemische verschijnselen optraden. De grootte der gevonden rest-N heeft dus geen invloed op het uitbreken van uraemie.

Daar de waarden der N in de laatste 36 uren voor den dood bij verschillende patienten geene volkomen overeenstemming gaven, kon hij geene bepaalde hoeveelheid aangeven, die met het voortduren van het leven onvereinigbaar is. Zijne getallen schijnen er op te wijzen, dat die gevallen, waarbij meer dan 120 mgr. N werd gevonden, niet meer vatbaar zijn voor eene langdurig aanhoudende verbetering.

Ook hij meent, dat speciaal het ureum zoo sterk opgehoopt wordt in het bloed, omdat de andere stoffen (albumosen, aminozuren) in het lichaam nog verder afgebroken kunnen worden. Ten slotte gaat hij nog de belangrijke vraag na, of de sterke mate van ophooping der rest-N werkelijk een karakteristiek verschijnsel is voor letaal

verloopende nephritiden of dat men dit symptoom ook vindt bij andere ziekten in de laatste levensdagen. Hij geeft hiervan 7 voorbeelden (hartziekten, arteriosklerose, emphyseem). De rest-N varieerde van 63 mgr. tot 95 mgr., eene duidelijke verhooging dus, maar beneden de waarde, zooals zij bij ernstige nephritis voorkomt.

Bij alle dezen konden echter bij de sectie nier-veranderingen worden aangetoond, maar was de oorzaak van den dood aan een ander lijden te wijten.

In het kort samengevat komt hij dus tot het besluit:

1. De rest-N bedraagt bij gezonde personen ten hoogste 51 mgr. per 100 c.c. serum. Hiervan maakt de ureum-N  $60.8\%$  uit = 31 mgr. ureum-N.

2. De rest-N bij nephritis bedraagt gemiddeld 60—95 mgr. Bij deze is de prognose gunstig ten opzichte van het nierlijden.

3. Bij ongunstig verloopende nephritiden stijgt deze waarde in de laatste weken of maanden voornamelijk ten koste van het ureum (tot  $80\%$  der totale N). Boven 120 mgr. kondigt zij een snel naderend einde aan. Hierbij moet men in het oog houden, dat de waarden voor het ureum door HOHLWEG hooger worden gevonden dan de meeste Fransche onderzoekers aangeven. Normaal vindt hij gemiddeld 31 mgr. nieuw N of 664 mgr. ureum per liter. Deze waarde wordt met de broomloogmethode al boven het normale gerekend, welke als maximum bij gezonden 500 mgr. ureum per liter geeft.

De waarde, waarbij hij de prognose absoluut infaust stelt, (120 mgr. rest-N) geeft, omgerekend op ureum (verondersteld  $80\%$  hiervan uitmakende)  $\pm 2$  gr. per liter, eene hoeveelheid, waarvan de helft reeds door WIDAL als infaust voor de prognose wordt beschouwd. Als men echter in aanmerking neemt den korten tijd, waarbinnen zijne patienten stierven (eenige uren tot enkele maanden) komen de getallen vrijwel met elkander overeen.

Korten tijd hierna komt STRAUSS,<sup>1)</sup> naar aanleiding van de studie van HOHLWEG, op de rest-N, in haar verband met uraemie en prognose bij nephritis, terug.

Hij is van meening, dat de feiten, door HOHLWEG vastgesteld, met zijne resultaten overeenkomen. Hij wijst er echter nog eens op, dat, waar hij gemiddeld 20—35 mgr. rest-N vond, dit bij H. gemiddeld 51 mgr. bedroeg, dus belangrijk hooger.

Ook STRAUSS meent, dat verhooging der rest-N niet in verband staat met het optreden van uraemie. Hij maakt er verder op opmerkzaam, dat uraemie zonder rest-N verhooging bijna steeds voorkomt bij patienten, lijdende aan parenchymateuse nephritis met hydrops, waarbij hydraemie voorkomt en dus het oordeel over de N-retentie niet zuiver kan zijn.

Het schijnt hem echter toe, dat ook aan de hydraemie eene beteekenis moet worden toegekend voor het ontstaan der uraemie. Zeer zelden zijn in de literatuur gevallen beschreven van nephritis met uraemie, waarbij noch verhoogde rest-N, noch hydraemie (resp. oedemen) bestonden. Ook REIS<sup>2)</sup> constateerde dit te Wiesbaden in 1911.

Of tusschen beide soorten uraemie een klinisch onderscheid bestaat, is nog niet uitgemaakt. Ik zal zijne beschouwingen hier ter plaatse voorbijgaan, vooreerst omdat deze nog zeer hypothetisch zijn en verder, omdat ik zooveel mogelijk de theorien omtrent het ontstaan en wezen der uraemie terzijde heb gelaten.

Ook bij STRAUSS waren in bijna alle gevallen, waar de rest-N steeg boven 120—150 mgr., klinische symptomen van uraemie aanwezig. Wat betreft de *prognose*, is hij het met HOHLWEG eens, dat vooral de *toename* der rest-N van gewicht is.

<sup>1)</sup> D. Arch. f. klin. Med. 1912, 106, Bd. 4, blz. 219.

<sup>2)</sup> REIS, Congr. f. innere Mediz. 1911.

Voor de practijk vindt hij echter het belang niet groot, want er komen nephritis-gevallen voor, die, niettegenstaande relatief lage waarden der N toch onder uraemische verschijnselen dood gaan en bovendien dreigen den nephritici, behalve de urinevergiftiging, nog andere gevaren, die met de nieren niets te maken hebben. Daarom is alleen eene *positieve* vondst voor de prognose te gebruiken.

Ik kan de argumenten van STRAUSS tegen het bepalen der N niet zeer duidelijk vinden. Hij spreekt zich zelf enkele malen geheel tegen. Eerst is de verhooging wel van belang, later weer veel minder en aan het slot hecht hij er vooral bij chirurgische aandoeningen groot gewicht aan.

In het Zeitschr. für Urologie vindt men over het stellen der prognose bij nephritis nog een opstel van STRAUSS,<sup>1)</sup> welke eene bevestiging van het boven vermelde inhoudt.

Alleen bespreekt hij de vraag, of het niet eenvoudiger is, het vriespunt van het serum te bepalen, dan de toch altijd eenigszins omslachtige rest-N bepaling. Uit een tabel blijkt, dat tusschen beide echter geene nauwkeurige overeenstemming heerscht.

Hij formuleert zijne prognose nu zoo:

1. Bij waarden hooger dan 100 mgr. N in 100 c. c. serum (er staat 150 mgr. in 150 c.c. serum) is de prognose slecht en de exitus binnen weken of maanden te verwachten.

2. Bij waarden van 75—100 mgr. is de prognose suspect.

3. Lage waarden sluiten uraemie of andere het leven bedreigende complicaties niet uit.

4. Deze methode om de prognose te bepalen, komt vooral bij de chronische hypertonische schrompelnieren, minder

---

<sup>1)</sup> STRAUSS, Zeitschr. für Urologie, 1913, Bd. VII, afl. 4, blz. 287.

bij de chronische parenchymateuse en acute nephritiden in aanmerking.

5. Differentieel-diagnostisch is de bepaling der rest-N vooral van belang, om coma uraemicum en coma apoplecticum te onderscheiden.

OSZACKI<sup>1)</sup> heeft, naar aanleiding van eene door hem gevonden methode tot onteiwitten van het serum met uranylacetaat, 14 gevallen van chronische nephritis nagegaan. De gemiddelde rest-N bedroeg bij deze 74 mgr., bij de niet-nephritislijders 42 mgr. Ook wat betreft de prognosestelling komt hij tot gelijke besluiten als STRAUSS en HOHLWEG.

Wat voorzichtiger in hunne uitspraak zijn B. FARR en J. AUSTIN.<sup>2)</sup> Zij vonden normaal 15—43 mgr. rest-N. Hiervan ammoniak- + ureum-N 50—60 %.

Bij sommige vormen van chronische nephritis steeg dit tot 40—180 mgr. N, terwijl ook het ureumpercentage bij deze gevallen steeg tot 80—90 %. Hoewel zij deze bepaling voor de kliniek van veel waarde achten, zijn de gevallen te korten tijd nagegaan om een zeker verband te vinden tusschen N-retentie en prognose.

Ik mag dit hoofdstuk niet besluiten zonder nog melding gemaakt te hebben van de fraaie studie van OBERMAYER en POPPER<sup>3)</sup> over uraemie en bloedveranderingen.

Na de verschillende theorieën over uraemie besproken en op het onvoldoende daarvan gewezen te hebben ter verklaring van alle verschijnselen, meenen zij in de retentie van *aromatische* verbindingen, en speciaal van het *indican* in het bloedserum, een goeden indicator gevonden hebben voor het stellen der prognose bij chronische nephritis. Bij de nephritisgevallen met uraemie, welke eene duidelijke indicanreactie van het serum gaven, was het verloop

<sup>1)</sup> OSZACKI, Ztschr. f. klin. Mediz. 1913, blz. 67, Bd. I en II.

<sup>2)</sup> FARR en AUSTIN, The Journ. of exper. medicine, Deel XVIII, No. 3, 1 Sept. 1913, blz. 228.

<sup>3)</sup> OBERMAYER en POPPER, Ztschr. f. klin. Med., 1911, Bd. 72, blz. 332.

steeds ongunstig. Binnen korten tijd stierven allen. (23 van de 24 gevallen). Eén patient ging eerst beter, maar stierf na enkele weken. Zij hechten dus groot gewicht aan deze proef. Was *geen* indican in het bloed aanwezig, dan konden zij soms nog door andere proeven retentie van aromatische stoffen in het serum bij uraemie aantoonen. Hoewel hunne gevolgtrekkingen later weer zijn tegengesproken (o.a. door J. TROISIER), behouden hunne tabellen en ziektegeschiedenissen hunne waarde, omdat van ieder geval tevens de rest-N, de ureum-N en de verhouding tusschen beide zijn opgegeven. Terwijl ik dus de kwestie van het indican buiten bespreking laat, wil ik in het kort de laatstgenoemde waarden bespreken.

Bij gezonde personen vonden zij eene rest-N van  $\pm 35$  mgr. (2 gevallen), waarvan de helft uit ureum-N bestond (17 mgr. = 36.4 mgr. ur.). Bij uraemie (28 gevallen) was in de meeste gevallen het uit ureum bestaande deel der rest-N toegenomen, soms zeer sterk (80—90 %), soms veel minder. Als gemiddelde berekenen zij eene verhooging tot 62 %.

De absolute rest-N en ureum-N waarden waren bij *alle* hunne gevallen van chronische nephritis met uraemie verhoogd (laagste waarde 57 mgr., hoogste 658 mgr.), de meeste waren hooger dan 100 mgr. <sup>1)</sup> In overeenstemming hiermede schommelde de ureum-N van 23 mgr. tot 259 mgr. (= 492 mgr — 554 mgr. ureum) per 100 cc. Een belangrijk verschil tusschen interstitieele en parenchymateuse nephritiden konden zij niet vinden.

Ook bij patienten lijdende aan pneumonie, septicke aandoeningen, hartgebreken en leveraandoeningen vonden zij eene verhooging der rest-N, echter nooit zoo sterk als bij de ernstige interstitieele nephritiden. Alle dezen zijn gestorven. De twee gevallen, die slechts 33 en 34 mgr.

<sup>1)</sup> Slechts bij één geval van parench. neph. met uraemie vond hij eene normale waarde, 33 mgr N.

rest-N in het bloed hadden, stierven aan amyloid en aan aan eene pneumonie met gangreen.

Het schijnt dus, dat de bepaling der rest-N, resp. ureum-N, van belang is. Echter moet men, zooals boven gezegd is, steeds er mede rekening houden, dat ook bij andere ziekten eene relatief geringe verhooging der rest-N voorkomt.

In deze geheele studie staat wederom het symptomencomplex der uraemie op den voorgrond. Wel voelden de schrijvers, dat men hiermede ten slotte niet verder komt, want aan het slot hunner studie zeggen zij, dat verdere onderzoekingen zullen moeten uitmaken, of er een samenhang bestaat tusschen de afzonderlijke anatomische vormen van nephritis, het bijzondere uitscheidingsvermogen der nieren en het karakteristieke klinische beeld der uraemie.

Ik meen, dat men al het bovenstaande samen kan vatten in enkele korte bewoordingen:

1. Bij vele vormen van chronische nephritis komt N-respectievelijk ureum-retentie in het bloed voor. Bij interstitieele nephritis is deze retentie over het algemeen sterker dan bij parench. nephritis.

2. Hoewel de meeste gevallen van sterke N-retentie met uraemie gepaard gaan, treedt dit ziektebeeld niet altijd daarbij op. Omgekeerd ziet men ook uraemie optreden zonder N-retentie.

3. Het is zeer waarschijnlijk, dat oedeem-vorming (door NaCl-retentie) zonder N-retentie, een eigen symptomenbeeld te voorschijn kan roepen, waarvan nader beslist zal moeten worden of men het tot de uraemie zal rekenen of niet.

4. Sterke N-retentie en vooral *stijging* van het N-gehalte van het bloed geven eene ongunstige prognose bij chronische nephritis.

5. Ook bij acute met koorts verloopende infectieziekten komt eene retentie van N-houdende stofwisselingsproducten in het bloed voor. Deze is meest van voorbijgaanden aard en nooit zoo sterk als bij de ernstige vormen van nephritis.

---

## HOOFDSTUK VIII.

### Methoden van onderzoek.

#### *Ureumbepaling in de urine.*

Eene eenvoudige methode, die aan alle eischen van nauwkeurigheid voldoet, om ureum in urine en bloed te bepalen, bestaat niet. Eene minder goede, welke echter voor de kliniek het meest bruikbaar is, n.l. de inwerking van broomloog (volgens KNOP-HÜFNER), wordt in de leerboeken over physiologische chemie voor de minst betrouwbare gehouden. Er bestaat over deze methode eene uitgebreide literatuur, waarin de fouten meest sterk op den voorgrond worden geplaatst. Naar aanleiding van deze fouten heeft men getracht haar zoodanig te veranderen, dat zij voor het klinisch onderzoek voldoende nauwkeurig werd.

Niettegenstaande deze bezwaren heb ik toch, in navolging der Fransche schrijvers, gebruik gemaakt van de broomloogmethode. Zij berust op de volgende chemische werking:  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2 + 3\text{NaOBr} + 2\text{NaOH} = \text{N}_2 + \text{Na}_2\text{CO}_3 + 3\text{NaBr} + 3\text{H}_2\text{O}$ , waarbij de vrij komende  $\text{N}_2$  gemeten wordt.

Theoretisch volkomen juist, geeft zij in de practijk, bij de toepassing op urine, aanleiding tot de volgende moeilijkheden:

1. Niet alle ureum wordt door de broomloog ontleed. Een deel, dat geschat wordt op 7—8 %, vormt geen  $\text{N}_2$ , maar andere verbindingen.

2. In de urine worden, behalve het ureum, nog andere stoffen door de broomloog ontleed. Voornamelijk de ammoniakzouten worden, onder vrijkomen van  $\text{N}_2$ , bijna geheel

gesplitst. Verder geven kreatinine, kreatine en urinezuur voor een klein deel hunne N af. De broomloog schijnt hippuurzuur en aminozuren niet te ontleden. Daar deze stoffen te zamen 8 %, tot hoogstens 27 %, der totaal-N in de urine uitmaken en gemiddeld 20 % hunner N door broomloog wordt ontleed, is de waarde, die men verkrijgt door deze stoffen mede in rekening te brengen, 2—5 % hooger dan de werkelijke ureum-N hoeveelheid.

Een zeer uitvoerig overzicht over de gazometrische methoden vindt men bij QUINQUAUD <sup>1)</sup>. Verbeteringen zijn vooral aangebracht door RONCHÈSE <sup>2)</sup>. De beschrijving van den gang van zaken, volgens dezen laatsten, laat ik hier volgen:

Om het eerste bezwaar te ontgaan, kan men zóó te werk gaan, dat men niet de vrijkomende hoeveelheid N<sub>2</sub> omrekent op ureum, na correctie met een factor, afhankelijk van de temperatuur der omgeving en den barometerstand, maar dat men dezen factor bepaalt door eene bepaalde hoeveelheid ureum onder dezelfde omstandigheden door dezelfde broomloog te laten ontleden. Bijv.:

10 mgr. ureum (= 1 cc. eener 1 % opl.) geeft na inwerking der broomloog 3.7 cc. N<sub>2</sub>. Dan is dus 1 cc. N<sub>2</sub> afkomstig van  $\frac{10}{3.7} = 2.7$  mgr. ureum. Dit is de factor,

waarmede men dien dag (mits temperatuur en barometerstand niet veranderen) alle N<sub>2</sub>-hoeveelheden moet vermenigvuldigen, om ze op ureum om te rekenen. Men is door deze hulpbepaling onafhankelijk van de hoeveelheid ontleed ureum, van den ouderdom en sterkte der broomloog en van barometer- en thermometerstand.

Op verschillende wijzen heeft men getracht eene 100 %-ige ontleding van het ureum door broomloog te verkrijgen. Meestal door vermeerdering in de broomloog

<sup>1)</sup> QUINQUAUD, De l'urée, Paris, 1897, blz. 114.

<sup>2)</sup> A. D. RONCHÈSE, Thèse de Paris, 1908, blz. 43.

of van het broom, of van de sterkte der NaOH-oplossing <sup>1)</sup>. QUINQUAUD wijdt aan de samenstelling van het reagens verschillende bladzijden, maar waarschuwt ertegen, eene te sterke oplossing te gebruiken, daar in dat geval niet alleen N<sub>2</sub> en CO<sub>2</sub>, maar ook O<sub>2</sub> gevormd wordt.

Na toevoegen van kleine hoeveelheden glucose bleek, dat 100, ja soms 102 % der theoretisch berekende hoeveelheid N<sub>2</sub> in vrijheid wordt gezet. Daarom wordt deze wijziging door sommige schrijvers aanbevolen. Het is echter zeer de vraag, of werkelijk de gashoeveelheid, die hierbij vrijkomt, uit N<sub>2</sub> bestaat. Wanneer dan 100 % N<sub>2</sub> gevonden wordt, is dat zeker niet het geval. Door M. KROGH <sup>2)</sup> is het gasmengsel geanalyseerd. Het bleek, dat behalve CO<sub>2</sub> en N<sub>2</sub> ook nog andere gassen, als CO en N-O-verbindingen, gevormd werden. Tevens werd na toevoegen van glucose de totale hoeveelheid N<sub>2</sub> in vrijheid gezet. Deze vorming van CO en van N-O-producten vindt ook zonder glucose-toevoeging in geringe mate plaats. Naar aanleiding van bovenvermelde proeven heb ik het toevoegen van glucose aan de urine achterwege gelaten.

Om aan het tweede bezwaar tegemoet te komen, kan men vooraf het ammoniakgehalte der urine bepalen volgens eene der bekende methoden. De beste zijn wel die van FOLIN en de titratiemethode met formol volgens RONCHÈSE <sup>3)</sup>-MALFATTI. Vooral de laatste gaat zeer vlug. Daar men hiermede echter ook een deel der aminozuren mede bepaalt, geeft zij eene fout van 2—5 %.

Om den invloed van de andere sub 2 genoemde stoffen te ontgaan, kan men aan de urine loodacetaat toevoegen; dan worden zij bijna geheel gepraecipiteerd.

---

<sup>1)</sup> Zie ook HAMBURGER, Proefschrift. Utrecht, 1883.

<sup>2)</sup> M. KROGH, Zeitschr. f. Physiol. Chemie, 1913, Bd. 84, blz. 379.

<sup>3)</sup> RONCHÈSE, l. c. blz. 34. Zie ook STEENSMA, klin. onderzoekingsmethoden, blz. 39. DE JAGER, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1910.

RONCHÈSE gaat dus als volgt te werk:

a. voeg bij 10 cc. urine 10 cc. van het volgende reagens:

Sol. acet. plumb. bas. 100 cc.

Aqua dest. 120 cc.

Schudden en filtreeren. Het filtraat bevat  $1 \times$  verdunde urine.

b. uit 2 cc. van het filtraat doet men eene gazometrische bepaling en berekent de hoeveelheid ureum, door vergelijking met de  $N_2$ -ontwikkeling van 1 cc. eener 1 % ureumoplossing. <sup>1)</sup>

c. men bepaalt door titratie met formol in 10 cc. urine de hoeveelheid ammoniak. Het ammoniakcijfer moet met 1.764 vermenigvuldigd worden om het op ureum te berekenen. Deze waarde wordt van de gevonden hoeveelheid ureum afgetrokken. Bijv.: in het filtraat der met lood-acetaat behandelde urine werd gevonden 21,05 gr. ureum per liter. De urine bevatte 0,70 gr. ammoniak per liter.

Het werkelijke ureumgehalte bedraagt dus:

$$21.05 - (0.70 \times 1.764) = 19.82 \text{ gr. ureum per liter.}$$

De broomloog, die hij volgens voorschrift van YVON gebruikt, heeft de volgende samenstelling:

bromium 5 cc.

natronloog (S.g. = 1.33) 50 cc.

gedist. water 100 cc.

Men voegt onder schudden langzaam het broom bij de loog en voegt ten slotte het water toe. (Ter vermijding der broomdampen een schaalkje met ammoniak in de nabijheid plaatsen).

Wanneer RONCHÈSE deze regels in acht nam, verkreeg hij ongeveer dezelfde waarden als met de nauwkeurige

<sup>1)</sup> De 1 % ureum-opl. werd verkregen door  $2 \times$  omgekristalliseerd en goed gedroogd ureum op te lossen in aq. dest. In gesloten flesch met een kristalletje thymol blijft deze opl. lang goed. Iedere week maakte ik eene nieuwe oplossing.

<sup>2)</sup> LANZENBERG, Thèse de Paris, 1912, blz. 121.

methode van FOLIN (waarbij men echter ook het ammoniakgehalte tegelijk bepaalt). Dit schijnt dus eene gemakkelijke en vlugge methode te zijn, om het ureumgehalte der urine te bepalen. Evenwel is ook hierbij tegenspraak niet uitgebleven. LANZENBERG, die haar controleerde, kon nooit tusschen beide methoden (volgens RONCHIÈSE en volgens FOLIN) zulke overeenstemmende waarden verkrijgen.

Hoe zal men nu dagelijks in de kliniek handelen? Wanneer men iederen dag vele bepalingen te doen heeft, is de methode van FOLIN te omslachtig. Ik heb haar eenige malen toegepast, maar weer laten varen. Ik had trouwens voor de doeleinden, waarvoor ik ureumbepalingen wilde uitvoeren, eene zeer nauwkeurige methode niet nodig. Wel is dat noodzakelijk, wanneer men bijvoorbeeld de verschillende coëfficiënten in de urine wil berekenen, uit welke men, door de verhoudingen te bepalen der N-houdende bestanddeelen, conclusies wil trekken omtrent stofwisselingsstoornissen.

Maar mijn doel was slechts, ongeveer de ureum-uitscheiding na te gaan, in verband met het voedsel en de retentie van ureum. De absolute wisselingen in hoeveelheid zijn hierbij zóó groot, dat de relatief kleine fouten in de bepaling van geen belang zijn. Niet alleen de praecipitatie met loodacetaat, maar ook de dagelijksche ammoniakbepaling heb ik daarom achterwege gelaten.

Ook kan men in het serum het ammoniakgehalte slechts langs omslachtige wegen bepalen en is men dus gedwongen, dit tegelijk met het ureum in rekening te brengen.

Bovendien wordt ammoniak steeds naast het ureum bij nephritis opgehoopt in het bloed, al gebeurt dit in lang zoo sterke mate niet als dit bij het ureum het geval is. Al deze redenen te zamen genomen, leek het mij niet van bijzonder gewicht, afzonderlijk de ammoniakwaarden in rekening te brengen.

Wanneer de urine veel eiwit bevat, moet dit van te voren verwijderd worden. Waarden beneden  $2-3\text{‰}$  (ESBACH) hebben zóó weinig invloed, dat men met deze fout geene rekening behoeft te houden. Bedroeg het eiwitgehalte meer, dan heb ik dit uit de urine verwijderd, door, als bij het serum, gelijke deelen eener  $20\text{‰}$  trichloorazijnzuur toe te voegen.

Ten slotte heb ik dus de ureumbepaling zóó gedaan, dat de broomloog direct inwerkte op de (al of niet onteiwitte) urine. De  $\text{N}_2$  werd omgerekend op ureum door vergelijking met de  $\text{N}_2$ -ontwikkeling van 10 mgr. ureum. Aldus te werk gaande, maakt men eene fout van  $\pm 5-8\text{‰}$ , wanneer men de waarden vergelijkt met die, welke men verkrijgt na neerslaan met loodacetaat en ammoniakbepaling.

De ureumbepaling werd gedaan in den ureometer van YVON-WEILL, met kwikbad of met caoutchoucballon (zie bl. 219).

#### *Keukenzoutbepaling.*

Voor bijzonderheden verwijs ik naar de NaCl-bepaling in het serum.

Aan 10 cc. urine werd toegevoegd 10 cc.  $\text{AgNO}_3$ -opl. + overmaat salpeterzuur. De  $\text{AgNO}_3$ -opl. bevatte 29.075 gr.  $\text{AgNO}_3$  per L., zoodat 1 cc. hiervan overeenkomt met 10 mgr. NaCl. Daarna werd gekookt met kaliumpermanganaat. De overmaat hiervan werd weggenomen met oxaalzuur. Terugtitreeren met eene rhodaan ammoniumoplossing (14 Gr. per. liter; deze werd eerst gesteld op de  $\text{AgNO}_3$ -opl.) in tegenwoordigheid van ijzerammoniakaluin als indicator.

#### *Serum.*

In het serum kleine hoeveelheden ureum te bepalen, is, indien het gaat om nauwkeurige waarden, nog veel lastiger dan in de urine. De gewone methode is, dat men het serum onteiwit en in het filtraat,

hetzij met phosphor-wolfraamzuur, hetzij met tannine, de verschillende andere andere N-houdende stoffen neerslaat. Het ureum blijft dan in oplossing. In het filtraat wordt daarna volgens PFLÜGER-SCHÖNDORFF of volgens MÖRNER-SJÖQVIST het ureum bepaald. Reeds het volkomen onteiwitten, zonder ontleding van het ureum gaat met moeilijkheden gepaard. In de urine hebben kleine hoeveelheden eiwit weinig invloed; uit het veel eiwit bevattende serum, waarin het ureum nog in zoo veel minder hoeveelheid voorkomt (200—500 mgr. per L. normaal) moet men zooveel mogelijk het eiwit verwijderen.

WIDAL en JAVAL deden dit jaren lang met eene gewijzigde methode van YVON:

10 c.c. serum wordt opgevangen in 115 c.c. 95 % alcohol. Na 10—15 minuten filtreert men het eiwit af en neemt 100 c.c. van het filtraat (deze komen dus overeen met 8 c.c. serum). Deze 100 c.c. worden op een waterbad voorzichtig ingedampt tot alle alcohol verwijderd is. Geheel droog mag de rest echter niet zijn. Deze wordt opgenomen in een weinig water, nagespoeld (alles te zamen  $\pm$  10 c.c.), in den ureometer van YVON gebracht en met broomloog behandeld.

Deze manier van werken heeft enkele nadeelen:

1. niet alle eiwit wordt gepraecipiteerd (zie bepaling der rest-N).

2. het verdampen van den alcohol duurt lang.

3. de rest bestaat uit water met zouten, waarin talrijke min of meer geel gekleurde vetdruppeltjes drijven, zoodat het geheel eene troebele, vette massa is, die men niet gemakkelijk quantitatief in den ureometer krijgt.

Ik heb deze methode eenigen tijd, omdat zij algemeen werd aangegeven, gebruikt. Later ben ik overgegaan tot de wijze van onteiwitten volgens MOOG.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Moog, Soc. de Biologie, 9 Maart 1912; Semaine médicale, 1912, blz. 142.

Men mengt in een schaalkje 10 c. c. serum + 10 c. c. eener 20 % trichloorazijnzuur-oplossing. Dit wordt flink geroerd, tot de eerst pappige massa, dik-vloeibaar wordt.

Daarna wordt gefiltreerd. Het filtraat moet waterhelder zijn. 10 c. c. van het filtraat (eventueel minder), komt in den ureometer en wordt met broomloog behandeld. Van het filtraat bestaat dus de helft uit serum. Men kan vooraf met enkele druppels eener 5 % NaOH-oplossing het filtraat neutraliseeren (met 2 dr. phenol-phthaleïne als indicator), maar beslist noodig is dat niet. De NaOH van de broomloog is voldoende om het trichloorazijnzuur te neutraliseeren. Ik heb getracht, door bepalingen te doen uit ureum-eiwitoplossingen, ongeveer de nauwkeurigheid der methode te bepalen.

Gedroogd kippeneiwit werd in water opgelost. Eene rij kolfjes werd nu voor de helft gevuld met dit eiwit en voor de andere helft met eene ureumoplossing van eene bepaalde concentratie. Ten slotte heeft dus de ureum-eiwitoplossing eene concentratie aan ureum, die de helft bedraagt van de oorspronkelijk gemaakte. In ieder kolfje was evenveel eiwit ( $\pm 5-6$  %). Op de boven beschreven wijze werd nu onteiwit en het ureumgehalte van het filtraat bepaald.

Het is noodig eene blanco-bepaling (uit eiwitoplossing zonder ureum) te doen, omdat in het kippeneiwit naast het eiwit eene stof voorkomt, die met broomloog eene geringe gasontwikkeling geeft (ureum of ammoniak-zouten?).

Deze hoeveelheid  $N_2$  uit zuivere kippeneiwitoplossing verkregen, was niet steeds dezelfde. Zoo vond ik éénmaal eene  $N_2$ -ontwikkeling, overeenkomende met 121 mgr. ureum per liter en eene andere maal met 165 mgr. per liter. Deze waarden werden dus van de gevondene afgetrokken.

TABEL I.

| No. | Werkelijke hoeveelheid<br>gr. ureum per liter. | Gevonden hoeveelheid<br>gr. ureum per liter. | Fout.               |
|-----|------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------|
| 1   | 0.200                                          | 0.163                                        | — 23 $\frac{0}{10}$ |
| 2   | 0.300                                          | 0.303                                        | — 1 "               |
| 3   | 0.600                                          | 0.580                                        | — 3.4 "             |
| 4   | 0.700                                          | 0.788                                        | + 12.6 "            |
| 5   | 0.800                                          | 0.828                                        | + 3.5 "             |
| 6   | 1.—                                            | 1.027                                        | + 2.7 "             |
| 7   | 1.3                                            | 1.47                                         | + 13 "              |
| 8   | 1.7                                            | 1.88                                         | + 11 "              |
| 9   | 1.8                                            | 1.86                                         | + 3.3 "             |
| 10  | 2.—                                            | 2.1                                          | + 5 "               |

Behalve de allereerste bepaling, meen ik, dat dit voor ons doel bevredigende uitkomsten zijn. Waar immers bij normale menschen het ureumgehalte van het bloed wisselt van 200 tot 500 mgr. per liter en dit bij nephritislijders stijgt tot 5 gr. per liter, zijn de gevonden waarden zóódanig, dat met de absoluut wel is waar groote, maar ten opzichte van de hier genoemde verschillen toch relatief kleine fouten der methode, geene rekening behoeft gehouden te worden. Alleen bij de bepaling van den coëfficiënt van AMBARD zou de fout eenigen invloed kunnen hebben. Ik kom daar nog op terug.

Om verder de methode te controleeren heb ik in 18 gevallen naast elkander bepaald de rest-N en het ureumgehalte van het serum.

Voor de rest-N bepaling ging ik als volgt te werk:

Het serum werd onteiwit volgens FOLIN.<sup>1)</sup>

10 cc. (desnoods 5 cc.) serum laat men druppelen in 60—70 cc. acetonvrijen methyl-alcohol. Er ontstaat een vlokkig eiwitpraecipitaat. Men wacht 10—15 min. Daarna wordt nauwkeurig aangevuld tot 100 cc. (niet vroeger, want in de eerste minuten ontstaat eene duidelijke volumetractie). Na 2 uren wordt gefiltreerd door een droog filter, zonder na te wasschen. Toevoegen van 6—8 druppels eener

<sup>1)</sup> FOLIN, Journ. of biol. chem. Bd. II, blz. 527—536. STRAUSS, Zeitschr. für Urologie. Bd. VII, afl. IV, blz. 229.

10 % alcoholische chloorzinkoplossing. Dan 12—24 uur laten staan. De rest van het eiwit en van de kleurstoffen slaan nu neêr. Daarna weer filtreeren door een droog filter. Van dit filtraat neemt men nauwkeurig 60 of 70 cc. en doet deze in eene Kjeldahl-kolf. De inhoud komt dus overeen met 6 of 7 cc. serum. Op het waterbad wordt de methyl-alcohol verdampt. Daarna wordt op de gewone wijze eene N-bepaling volgens KJELDAHL gedaan. Ik distilleerde over in 5 cc. (bij veel N 10 cc.)  $\frac{1}{10}$  N. HCl. en titreerde terug met  $\frac{1}{50}$  N. NaOH, met methylrood als indicator. Steeds werden dubbelbepalingen gedaan.

De wijze van onteiwitten, zooals die is aangegeven voor de bepaling van het ureum, kan men ook voor de rest-N gebruiken en voert sneller tot het doel.<sup>1)</sup> Men neemt 20 cc. serum (of 10 cc.) + 20 cc. (resp. 10 cc.) trichloorazijnzuur. Filtreeren. Van het filtraat wordt in 20 cc. (= 10 cc. serum) direct volgens KJELDAHL de N bepaald. De verbranding der organische stof met  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gaat veel sneller door de aanwezigheid van het trichloorazijnzuur.

TABEL II.

| No. | Ureum<br>gr. per liter<br>a. | Ureum-N<br>gr.<br>per liter.<br>$\frac{2}{3} \times a.$ | mgr. rest-N per<br>100 c.c.<br>Onteiwitting met |                               | Verhouding<br>Ur.-N<br>tot<br>totaal<br>rest-N. | DIAGNOSE.                      |
|-----|------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|
|     |                              |                                                         | methyl-<br>alcohol.                             | trichloor-<br>azijn-<br>zuur. |                                                 |                                |
| 1   | 0.229                        | 0.107                                                   | 19.4                                            |                               | 55 %                                            | ascitesvocht, levercirrhose.   |
| 2   | 0.334                        | 0.156                                                   | 19.6                                            |                               | 79 %                                            | serum "                        |
| 3   | 0.260                        | 0.121                                                   | —                                               | 22.8                          | 53 %                                            | ascitesvocht, tbc. peritonei.  |
| 4   | 0.229                        | 0.107                                                   | 23.—                                            |                               | 46.5 %                                          | chron. obstipatie.             |
| 5   | 0.222                        | 0.104                                                   | 23.1                                            |                               | 45 %                                            | chron. neph. insuffic. cordis. |
| 6   | 0.387                        | 0.181                                                   | 26.3                                            |                               | 69 %                                            | tumor renis sin.               |
| 7   | 0.540                        | 0.252                                                   | 27.7                                            | 27.7                          | 88 %                                            | chron. neph. amyloid.          |
| 8   | 0.441                        | 0.206                                                   | 30.9                                            |                               | 67 %                                            | lues.                          |
| 9   | 0.545                        | 0.254                                                   | 33.1                                            |                               | 76.5 %                                          | ascites vocht, ca. peritonei.  |
| 10  | 0.612                        | 0.286                                                   | 44.—                                            | 41.5                          | 65 %                                            | chron. neph. amyloid.          |
| 11  | 0.904                        | 0.422                                                   | 47.—                                            | 50.5                          | 90 %                                            | chron. neph. emphyseem.        |
| 12  | 0.848                        | 0.396                                                   | 48.8                                            |                               | 81.5 %                                          | chron. nephritis.              |
| 13  | 1.04                         | 0.485                                                   | 61.—                                            | —                             | 79.5 %                                          | chron. nephritis.              |
| 14  | 1.21                         | 0.565                                                   | 64.—                                            | 64.—                          | 88 %                                            | chron. nephritis.              |
| 15  | 1.27                         | 0.593                                                   | 64.—                                            | 69.—                          | 77 %                                            | chron. nephritis, uraemie.     |
| 16  | 0.662                        | 0.309                                                   | —                                               | 65.—                          | 47.5 %                                          | luetische schrompelnier.       |
| 17  | 4.27                         | 1.993                                                   | 226.—                                           |                               | 88 %                                            | chron. nephritis.              |
| 18  | 5.18                         | 2.42                                                    | —                                               | 260.—                         | 93.5 %                                          | chron. nephritis.              |

<sup>1)</sup> BRODIN, Les Variations de l' azote résiduel du sérum sanguin, Thèse de Paris, 1913.

Hieruit valt het volgende af te leiden:

1. De waarden der rest-N bij patienten zonder nephritis bedragen 19.4—33.1 mgr. per 100 cc., dus gelijk aan die, welke STRAUSS opgeeft (20—35 mgr.).

2. Waar eene vermeerdering der rest-N boven deze normale waarde voorkomt, vindt men ook steeds eene vermeerdering van het normale ureumgehalte (boven 545 mgr. per liter).

3. Bij patienten zonder nephritis, bedraagt de ureum-N 46.5—76 % der rest-N.

4. Hoe hoger het ureumgehalte van het serum, des te grooter wordt het ureum-N: rest-N quotient. Daardoor loopen beide waarden niet geheel parallel. Het percentage der ureum-N stijgt van 77 % tot 93.5 %. Het ureum wordt opgehoopt ten koste van de andere N-houdende stoffen. (Regel van WIDAL en RONCHÈSE. <sup>1)</sup>)

Er komen op deze regels enkele uitzonderingen voor:

Bij no. 16, een nephritislijder, bedraagt de rest-N 65 mgr. en de ureum-N slechts 30.9 mgr. of 47.5 %. Misschien is de reden hiervan, dat deze patient eenigen tijd een bijzonder eiwit-arm dieet heeft gebruikt, dus weinig ureum vormde. De N-houdende intermediaire stofwisselingsproducten werden echter in normale hoeveelheid gevormd en door de zieke nier tegengehouden, kenbaar aan eene duidelijke verhooging der N in het serum.

De hoeveelheden rest-N en ureum-N nemen ongeveer evenwijdig in waarde toe, met de volgende uitzonderingen:

Bij no. 16 is natuurlijk veel minder ureum-N, dan men volgens de rest-N zou verwachten

No. 12 heeft meer rest-N dan no. 11, echter minder ureum-N. De ureum-N bij no. 12 vormt echter 81.5 %, bij no. 11 90 % der totale rest-N. No. 2 en no. 3 hebben meer ureum-N dan men volgens de tabel der

---

<sup>1)</sup> Société de Biologie, 3 Febr. 1906.

rest-N kon verwachten. Deze verschillen worden alle veroorzaakt, doordat de ureum-N een wisselend deel uitmaakt van de rest-N. Het zou dus wellicht aanbeveling verdienen, steeds beide waarden te bepalen. Daar echter de rest-N alleen in een klinisch laboratorium, de ureum-N met veel eenvoudiger hulpmiddelen is na te gaan, kan men op grond van deze tabel toch besluiten, dat de bepaling dezer laatste ons een juisten indruk geeft omtrent de retentie der N-houdende stoffen bij nephritis, vooral als men bij twijfelachtige gevallen van ureum-retentie daarnaast de constante van AMBARD bepaalt. Deze bedroeg b.v. bij ons uitzonderingsgeval no. 16  $\pm 0.400$ .

De beide wijzen van onteiwitten geven bevredigende overeenstemming, in 2 gevallen precies dezelfde waarde. Bij no. 11 en no. 15 geeft de trichloorazijnzuurmethode 3.5 mgr. en 5 mgr. méér, bij no. 10 geeft deze 2.5 mgr. per 100 cc. minder dan de alcoholmethode.

#### *Keukenzoutbepaling.*

Zoowel voor urine als voor serum gebruikte ik de methode VOLHARDT-VISSER.

5 cc. serum worden in eene Erlenmeyerkolf van 300 of 500 cc. inhoud gebracht. Hieraan wordt toegevoegd overmaat salpeterzuur. Daarna 8 cc.  $\text{AgNO}_3$ -opl. Vervolgens wordt langdurig gekookt na toevoeging van kristallen kaliumpermanganaat. Er wordt zóólang gekookt, tot alle organische stof is verbrand, kenbaar aan het *rustig* koken en borrelen der vloeistof. Onderwijl wordt af en toe salpeterzuur toegevoegd. Zoodra de vloeistof ontkleurt, wordt voorzichtig (eerst de kolf van de vlam afnemen) wat kaliumpermanganaat toegevoegd. Ten slotte wordt de overmaat hiervan weggenomen door toevoegen van eene verzadigde oplossing van oxaalzuur, tot de vloeistof ontkleurd is. Dan nog eens 10 minuten koken en laten afkoelen. De overmaat  $\text{AgNO}_3$  werd teruggetitreerd met rhodaan ammonium en ijzerammoniakaluin als indicator.

De  $\text{Ag-NO}_3$ -opl. had eene zoodanige sterkte, dat 1 cc. overeenkwam met  $\pm 5$  mgr.  $\text{NaCl}$ . (14.54 gr.  $\text{AgNO}_3$  op 1 L. water). Zij werd nauwkeurig gesteld op eene 1 %  $\text{NaCl}$  oplossing met kaliumchromaat als indicator.

De rhodaan ammoniumopl. (4 gr. per L.) werd gesteld op de zilvernitraatopl. met ijzerammoniakaluin als indicator.

Op één belangrijk ding moet ik nog wijzen:

Wanneer men in het serum keukenzout wil bepalen, moet men het bloed opvangen in een kolfje, waarin glazen of andere kogeltjes, om direct na het einde der vena-punctie te defibrineeren. Vervolgens wordt het geheel gefiltreerd (zoo snel mogelijk) en daarna gecentrifugeerd. Dit serum alleen is te gebruiken. Het blijkt toch, dat als men op de gewone wijze het bloed laat stollen en het serum laat uitzweeten, dit laatste, al naar gelang van den tijd, die verlopen is sedert het opvangen van het bloed, *armer* wordt aan keukenzout. Waarschijnlijk gaat dit daarbij over in de roode bloedlichaampjes. Ook door AMBARD<sup>1)</sup> is hierop opmerkzaam gemaakt. Hij neemt het serum na stollen en uitzweeten steeds 4—8 uur na het opvangen van het bloed. Beter schijnt mij toe bovengenoemde methode ter verkrijging van het serum te volgen.

---

<sup>1)</sup> Semaine médicale 1912, No. 19, blz. 218.

## EIGEN BEPALINGEN.

### A. Bij personen zonder afwijkingen in de urine.

Bij een aantal patienten, bij wie voor serologische doeleinden vena-punctie moest worden gedaan en bij eenige medische studenten, die zich daarvoor vrijwillig aanboden, heb ik de volgende bepalingen gedaan:

Ureum-gehalte van het serum, keukenzout-gehalte van het serum (dit niet bij allen) en de constante van AMBARD.

In tabel III zijn deze waarden vereenigd van hen, die of gezond waren, of lijdende waren aan eene ziekte, welke met de nieren en het urogenitaalapparaat in geen verband stond.

De urine van deze allen bevatte geen eiwit of andere abnormale bestanddeelen. In het sediment, dat van bijna allen nagekeken werd, werden geen abnorme hoeveelheid cylinders, roode of witte bloedlichaampjes gevonden. Wel zag ik nog al eens onder het mikroskoop, ook bij volkomen gezonde menschen, een enkelen hyalinen cylinder en een enkel wit bloedlichaampje. Het is echter bekend, dat bij lang en krachtig centrifugeeren deze ook in normale urine worden aangetroffen. Een speciaal onderzoek, op de kliniek te Groningen verricht, toonde aan, dat een spaarzaam rood bloedlichaampje lang niet zelden wordt gevonden in het sediment van normale urines.

Het onderzoek van het bloed (door vena-punctie verkregen) en van de urine werd verricht 's morgens tusschen 9 $\frac{1}{2}$  en 11 uur. Vóór dien tijd waren of de personen nuchter gebleven of hadden om 8 uur een licht ontbijt (melk en brood) gehad. In ieder geval werd gezorgd, dat zij tijdens de proef geen voedsel of vloeistof kregen. Eene enkele maal werden met opzet de bepalingen 1—2 uur na den hoofdmaaltijd gedaan.

TABEL III.

| No.     | Naam   | Geslacht | Ouderdom,<br>jaren | D<br>berekend op<br>24 uur | Ur.-geh. serum<br>gr. per liter | NaCl-geh.<br>serum<br>gr. per 100 cc | Ur. concentra-<br>tie van de urine<br>‰ | K<br>van ARBEAD | DIAGNOSE                                                                                                                       |
|---------|--------|----------|--------------------|----------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | Ti.    | vr.      | 22                 | 25.2                       | 0.225                           | 0.618                                | 0.7                                     | 0.060           | hysterie.                                                                                                                      |
| 2       | Zw.    | m.       | 24                 | 27.94                      | 0.273                           | 0.580                                | 2.36                                    | 0.052           | neurasthenie. 2 dagen zoutloos<br>dieet gehad.                                                                                 |
| 3       | Ru.    | vr.      | 18                 | 42.12                      | 0.274                           | 0.601                                | 0.27                                    | 0.074           | cholelithiasis.                                                                                                                |
| 4       | Ho     | m.       | 40                 | 17.86                      | 0.301                           | —                                    | 2.4                                     | 0.067           | neurasthenie.                                                                                                                  |
| 5       | de H.  | "        | 28                 | 38                         | 0.316                           | 0.564                                | 0.68                                    | 0.070           | hysterische polydipsie (diabetes<br>insipidus?)                                                                                |
| 6       | Mo.    | "        | 22                 | 25.68                      | 0.319                           | —                                    | 1.07                                    | 0.077           | afgehoopen erysipelas.                                                                                                         |
| 7       | d. W.  | "        | 26                 | 28.55                      | 0.328                           | —                                    | 1.34                                    | 0.072           | nihil.                                                                                                                         |
| 8       | L. M.  | "        | 25                 | 29.82                      | 0.328                           | —                                    | 2.33                                    | 0.063           | nihil.                                                                                                                         |
| 9       | K.     | vr.      | 19                 | 42.72                      | 0.329                           | 0.618                                | 1.5                                     | 0.057           | chronische obstipatie.                                                                                                         |
| 10      | We.    | m.       | 25                 | 27.38                      | 0.332                           | 0.585                                | 1.24                                    | 0.071           | tuberculosis pulmonum.                                                                                                         |
| 11      | Yp.    | "        | 13                 | 18.23                      | 0.334                           | —                                    | 2.56                                    | 0.077           | afgehoopen erysipelas.                                                                                                         |
| 12      | Bo.    | "        | 32                 | 28.67                      | 0.334                           | 0.587                                | 3.09                                    | 0.060           | hypertrophische levercirrhose met<br>icterus                                                                                   |
| 13      | Zij.   | "        | 19                 | 32                         | 0.334                           | 0.586                                | 1.36                                    | 0.069           | nihil.                                                                                                                         |
| 14      | Zw.    | "        | 27                 | 25.49                      | 0.337                           | 0.591                                | 1.18                                    | 0.077           | neurasthenie.                                                                                                                  |
| 15      | Ta.    | "        | 28                 | 26.17                      | 0.353                           | 0.577                                | 2.21                                    | 0.071           | arthrititis tuberculosa.                                                                                                       |
| (16     | Vo.    | "        | 28                 | 109.2                      | 0.363                           | 0.593                                | 1.82                                    | 0.037           | afgehoopen erysipelas.)                                                                                                        |
| 17      | Li.    | "        | 25                 | 22.68                      | 0.401                           | —                                    | 2.52                                    | 0.084           | nihil.                                                                                                                         |
| 18      | V.     | "        | 28                 | 62.98                      | 0.431                           | 0.596                                | 1.23                                    | 0.065           | spasmen der beenen<br>(multipele sklerose?)                                                                                    |
| 19      | de H.  | "        | 37                 | 36                         | 0.464                           | 0.584                                | 1.25                                    | 0.090           | hartblok (ziekte v. STOKES-ADAM).                                                                                              |
| 20      | Br.    | "        | 20                 | 45.21                      | 0.486                           | —                                    | 0.89                                    | 0.093           | afgehoopen parotitis.                                                                                                          |
| 21      | Ko.    | "        | 22                 | 32.72                      | 0.506                           | —                                    | 3.03                                    | 0.084           | afgehoopen febris typhoidea.                                                                                                   |
| 22      | Ti.    | "        | 25                 | 51.41                      | 0.545                           | 0.587                                | 3.57                                    | 0.070           | asthma bronchiale.                                                                                                             |
| 23      | Di.    | vr.      | 43                 | 33.41                      | 0.545                           | 0.612                                | 2.61                                    | 0.093           | cholelithiasis.                                                                                                                |
| 24      | Co.    | m.       | 63                 | 36.63                      | 0.545                           | —                                    | 4.24                                    | 0.079           | carcinose van het peritoneum.                                                                                                  |
| 25      | Kl.    | "        | 51                 | 40.51                      | 0.554                           | —                                    | 1.94                                    | 0.092           | afgehoopen febris paratyphoidea                                                                                                |
| 26      | Vo.    | "        | 23                 | 30.16                      | 0.556                           | 0.607                                | 3.89                                    | 0.090           | nihil.                                                                                                                         |
| 27      | Zw.    | "        | 14                 | 31.25                      | 0.417                           | 0.602                                | 2.17                                    | 0.077           | acuut gewrichtsreuma. afebriel.<br>1 uur na den hoofdmaaltijd.                                                                 |
| 28      | Ka.    | "        | 53                 | 56.32                      | 0.639                           | —                                    | 3.16                                    | 0.077           | tumor laryngis. 1 uur na den<br>hoofdmaaltijd.                                                                                 |
| 29      | v. D.  | "        | 42                 | 74.91                      | 0.667                           | 0.590                                | 4.18                                    | 0.066           | afgehoopen pneumonie. 1 uur na<br>den hoofdmaaltijd.                                                                           |
| 30      | v.d.W. | "        | 28                 | 30.09                      | 0.382                           | 0.574                                | 2.14                                    | 0.070           | neurasthenie (nuchter).                                                                                                        |
| 2 Juli  | "      | "        | "                  | 87.4                       | 0.750                           | 0.576                                | 2.43                                    | 0.083           | Heeft de 4 vorige dagen 3 × 10<br>gr. ureum per dag gehad. Op<br>den morgen v. d. proef om 8<br>uur 10 gr. ureum.              |
| 11 Juli | "      | "        | "                  | 30.81                      | 0.532                           | —                                    | 2.62                                    | 0.091           | Sedert 2 dagen geen ureum meer<br>gehad.                                                                                       |
| 32      | "      | "        | "                  | 43.61                      | 0.458                           | 0.571                                | 1.77                                    | 0.075           | nihil.                                                                                                                         |
| 14 Juli | De     | "        | 34                 | 57.5                       | 0.596                           | —                                    | 2.41                                    | 0.079           | nihil. Heeft de 2 vorige dagen<br>2 × 10 gr. ureum per dag gehad,<br>de laatste maal 10 gr. ureum,<br>den avond vóór de proef. |
| 33      | "      | "        | "                  | 74.6                       | 0.764                           | 0.605                                | 1.88                                    | 0.090           | nihil. Heeft de 2 vorige dagen<br>3 × 10 gr. ureum per dag gehad.<br>Op den morgen van de proef<br>om 8 uur 10 gr. ureum.      |
| 34      | Pa.    | "        | 33                 | 111.79                     | 0.545                           | 0.593                                | 1.48                                    | 0.060           | maagklachten. Heeft de 4 vorige<br>dagen 4 × 10 gr. ureum gehad.                                                               |
| 36      | B.     | vr.      | 32                 | 23.1                       | 0.506                           | —                                    | 3.8                                     | 0.097           | nihil.                                                                                                                         |
| 37      | M. H.  | m.       | 29                 | 18.68                      | 0.445                           | —                                    | 2.78                                    | 0.102           | nihil.                                                                                                                         |
| 38      | "      | "        | "                  | 22.32                      | 0.576                           | 0.619                                | 3.1                                     | 0.110           | nihil.                                                                                                                         |
| 39      | "      | "        | "                  | 24.72                      | 0.514                           | —                                    | 2.29                                    | 0.106           | nihil.                                                                                                                         |
| 40      | A. H.  | "        | 29                 |                            |                                 |                                      |                                         |                 | nihil. ½ uur na flink ontbijt.                                                                                                 |

Uit de medegedeelde getallen, die, het zij nog eens herhaald, op personen met *gezonde* nieren betrekking hebben, meen ik de volgende gevolgtrekkingen te mogen maken:

*Ureumgehalte van het serum:*

Dit wisselt van 0.225 gr. tot 0.556 gr. per liter (zie tabel III, nos. 1—26). Ontneemt men het bloed 1 uur na den hoofdmaaltijd (nos. 27—29) dan nam ik in twee der gevallen eene stijging van het ureumgehalte waar. (nos. 28 en 29 met resp. 0.639 en 0.667 gr.). Bij no. 27 bleef de waarde normaal (0.417 gr.).

Geeft men normalen personen ureum, dan vindt men bijna altijd verhoogde waarden (nos. 31, 34 en 35). Bij één geval vond ik eene wel is waar hooge, maar toch nog normale waarde (no. 36). Opvallende hooge waarden hebben no. 37 en 40 (twee broeders), zonder dat ik daarvan eene oorzaak kan vinden.

*Keukenzoutgehalte van het serum.*

Zooals uit de cijfers duidelijk blijkt, is dit procentisch veel minder wisselend dan het ureum. Er komen schommelingen in voor van 0.571 gr. tot 0.618 gr. per 100 cc. serum. De maaltijd oefent geen bijzonderen invloed er op uit. Evenmin de toediening van ureum. Waarom nos. 1, 9 en 39 eene betrekkelijk zoo hooge waarde hebben (0.618 gr.) zou ik niet kunnen zeggen.

*De constante van AMBARD.*

Ik heb de gegevens om deze te berekenen eveneens in de tabel medegedeeld. Ik breng nog eens in herinnering, dat D de hoeveelheid ureum is, gevonden in de urine, welke in een bepaalden tijd ( $\frac{1}{4}$  of 1 uur) geloosd wordt, omgerekend op 24 uur. D heeft dus niets te maken met de werkelijke hoeveelheid ureum per 24 uur uitgescheiden. C is de concentratie van de urine, in dat tijdsverloop

geloosd. De vrouwen werden tweemaal gecatheteriseerd, de mannen niet.

*Voorbeeld.* Iemand watert in  $\frac{3}{4}$  uur 25 cc. urine. De concentratie van het ureum bedraagt hierin 2.19 ‰. Dan bedraagt

$$D = \frac{4}{3} \times 25 \times 24 \times 2.19 \text{ ‰} = 17.52 \text{ gr. ureum.}$$

In het serum wordt gevonden 308 mgr. ureum per liter. De constante van AMBARD is dus:

$$\frac{0.308}{\sqrt{17.52} \times \sqrt{\frac{21.9}{25}}} = 0.075.$$

Men moet er aan denken, dat in de formule de concentratie steeds per duizend uitgedrukt wordt.

Uit tabel III valt verder te besluiten:

D is sterk wisselend van 17.86 gr. tot 111.79 gr.

C wisselt van 2.7 ‰ tot 41.8 ‰.

K wisselt van 0.052 tot 0.110. Zonderen wij nos. 37 en 40 uit, dan wisselt de constante van 0.052 tot 0.093, dezelfde schommelingen, die ik bij AMBARD vond.<sup>1)</sup>

Nos. 37 en 40 hebben een abnorm hoog ureum-gehalte van het bloed met eene daaraan niet beantwoordende waarde van D in de urine. Beide hebben gezonde nieren. Eene reden weet ik voor deze afwijking niet op te geven.

*De constante na ureumgebruik (nos. 30—36).*

Bij gebruik van ureum stijgt de constante van AMBARD of niet, of weinig. Zij blijft echter in het algemeen *binnen* de normale grenzen.

No. 30 had op 2 Juli 0.312 gr. ureum in het bloed, met eene  $K = 0.070$ . Daarna krijgt hij gedurende 4 dagen  $3 \times 10$  gr. ureum per dag. Het ureum-gehalte van het bloed stijgt tot 0.750 gr. De K neemt toe van 0.070 tot 0.083. Daarna krijgt hij geen ureum meer. 14 Juli schijnt echter nog niet alles uit het bloed verdwenen te

<sup>1)</sup> AMBARD, Archives urologiques, 5 Juni 1913, blz. 62 en vlg.

zijn, want het gehalte bedraagt nog 0.532 gr. De constante is nog gestegen tot 0.091, blijft echter binnen normale grenzen. De hoeveelheid ureum in de urine (D) was bij het begin der proef 30.09 en bij het einde 30.81. Tijdens de ureumtoediening steeg D tot 87.4. De nier schijnt echter niet alles snel genoeg te hebben kunnen verwijderen om K op gelijke hoogte te houden.

No. 33 kreeg 20 gr. ureum eenige dagen te voren, de laatste maal 10 gr. den vorigen avond. K bedraagt 0.079. Na een 14 dagen, toen met de ureumtoediening reeds lang was opgehouden, bedraagt K weer 0.075, terwijl alle andere factoren (D, C en Ur) verminderd zijn.

Hetzelfde geldt van no. 35 en 36, bij wie echter van te voren K niet is bepaald.

Ook na den maaltijd (nos. 27—29) zien wij normale constanten.

### *Kritiek op de bepaling der constante van AMBARD.*

De schommelingen in de constante hebben wij reeds besproken. Waar zijn deze van afhankelijk?

Daar de constante uitgedrukt wordt door eene breuk, is de waarde afhankelijk van de veranderingen van teller en noemer. De eerste wordt voorgesteld door het ureumgehalte van het serum, de laatste door den wortel uit D.

Veranderingen van D zullen dus naar verhouding veel minder invloed hebben op de geheele waarde der breuk dan veranderingen van het ureumgehalte van het serum.

Bijvoorbeeld.

In een mijner gevallen vond ik: Ur-gehalte van het serum = 636 mgr. per L.  $D = 6.3$  gr. Concentr. van het ureum in de urine =  $1.64 \text{ }^{\circ}_{00}$ . Hieruit berekend bedraagt  $K = 0.280$ .

Wanneer het ureumgehalte van het serum toeneemt met  $\frac{1}{8}$  of  $12.5 \text{ }^{\circ}_{0}$ , wordt dit dus 715 mgr. K wordt dan 0.310.

Stijgt D met  $12.5 \text{ }^{\circ}_{0}$ , dan bedraagt  $D = 6.3 + 0.79 = 7.09$ . K wordt dan 0.260.

Daalt D met  $12.5 \text{ }^{\circ}_{0}$ , dan bedraagt  $D = 6.3 - 0.79 = 5.51$ . K wordt dan 0.300.

Wanneer het ureumgehalte van het serum daalt met 12.5 % (dat is de maximale fout door mij in de methode gevonden), wordt dit dus 556 mgr. K wordt dan = 0.240.

| D                       | Ur van het serum.      | K       |
|-------------------------|------------------------|---------|
| 6.3                     | 636                    | 0.280   |
| 6.3                     | 715 toename met 12.5 % | 0.310 } |
| 6.3                     | 556 afname met 12.5 %  | 0.240 } |
| 7.09 toename met 12.5 % | 636                    | 0.260 } |
| 5.51 afname met 12.5 %  | 636                    | 0.300 } |

Zooals men ziet, hebben de veranderingen van D minder invloed op K, dan die van het ureum in het serum.

De fouten in het bepalen van Ur in het serum hangen af van de fouten der methode. Die van D echter in oneindig meerdere mate van de fouten, welke de patiënt maakt. Deze moet tweemaal binnen eene kleine tijdsruimte zijne blaas ledigen. Nu schijnt dat voor een gezond liggend mensch reeds moeilijk te zijn; bij een zieke, die te bed ligt, gaat dat nog veel bezwaarlijker. Het is zelfs niet eens waarschijnlijk, dat men met catheteriseeren in liggende houding de blaas geheel kan ontledigen.

Stel, in het bovengenoemde voorbeeld bleef beide malen 4 c.c. urine in de blaas. Deze man waterde in werkelijkheid in 1 uur 16 cc. met een ureumconcentratie = 1.64 %. Hieruit  $D = 6.3$ . Krijgt men nu maar 12 cc., dan wordt  $D = 4.72$ . Ur en C blijven dezelfde. Dus  $K = 0.330$ . Men ziet, welk een groot verschil deze kleine retentie in de blaas veroorzaakt.

Deze beide factoren, de onnauwkeurigheid van de methode der ureumbepaling in het bloed en de onmogelijkheid om tweemaal de blaas geheel te ledigen, zullen, aangenomen dat de wetten van AMBARD geheel juist zijn, de oorzaak kunnen zijn van schommelingen der constante. Nu heb ik in het bovengenoemde geval een voorbeeld genomen, waarbij de fouten, die gemaakt worden, zeer

sterken invloed uitoefenen op de uitkomst, omdat Ur betrekkelijk groot en D zeer klein is. In de meerderheid der gevallen zal dus de fout bij het bepalen der constante kleiner zijn. Op blz. 77 heb ik uit tabel III eenige getallen aangehaald, om de bedoeling van de wetten van AMBARD duidelijk te maken. Met opzet zocht ik daartoe uit mijne getallen waarden, die met deze wetten klopten. Er waren echter onder mijne bepalingen een aantal, die meer of minder belangrijke afwijkingen vertoonden. Bovenstaande redeneering in aanmerking genomen, kan dit niet verwonderen. Neemt men bijv. nos. 16 en 35. Deze hebben beide eene gelijke concentratie van het ureum

in de urine.  $\frac{Ur}{VD}$  van no. 16 = 0.035.  $\frac{Ur}{VD}$  van no. 35 =

0.070. Dus de laatste waarde is dubbel zoo groot als de eerste. De oorzaak hiervan is gelegen in de enorm hoge waarde van D bij no. 16. Deze bedraagt 109.2 gr.

Het blijkt, dat deze patiënt in 1 uur 250 c.c. gewaterd heeft met eene concentratie van 1.82 ‰. Het is nauwelijks aan te nemen, dat de nier werkelijk zooveel vloeistof en ureum heeft uitgescheiden. De man was vóór de proef nuchter gebleven en had geen enkele 'andere reden om veel ureum uit te scheiden. Waarschijnlijk heeft hij de eerste maal zijne blaas zeer slecht ontledigd.

Overigens stemmen de waarnemingen vrij goed met de eerste wet overeen, vooral als men de eventueele fouten in aanmerking neemt. Alleen nos. 37 en 40 maken steeds op iederen regel eene uitzondering.

Minder goed komt de tweede wet uit, tenzij in de daarvoor opzettelijk uitgekozen gevallen, zooals op blz. 79.

Zoo de gevallen nos. 22 en 23. Beide hebben 0.545 gr. per liter serum.

Bij 22 is D = 51.41 en C = 35.7 ‰.

„ 23 „ D = 33.41 en C = 26.1 ‰.

Terwijl de hoeveelheid (D) dus afneemt, neemt tegelijkertijd ook de concentratie van het ureum in de urine af.

Van de betrekking  $\frac{D}{D_1} = \frac{1}{V} \frac{\bar{c}_1}{\bar{c}}$  is dus geen sprake meer.

Waarom hier de tweede wet van AMBARD niet opgaat, kan ik niet aangeven. Ook bij no. 36, die eveneens 0.545 gr. ureum in het serum heeft, gaat de wet niet op. Daarentegen wel, als men no. 25 met no. 23 vergelijkt. Zoo zou ik talrijke voorbeelden kunnen opnoemen. De lezer kan ze trouwens gemakkelijk zelf narekenen en controleeren.

#### *Samenvatting.*

*Na het bovenstaande meen ik dus, dat men slechts onder groote reserve gebruik mag maken van de bepaling van de constante van AMBARD. Het blijkt, dat reeds onder physiologische voorwaarden afwijkingen van K voorkomen, te aanzienlijk, dan dat men ze zou mogen verwaarloozen. Bij de beoordeeling van de waarde der methode in hare toepassing op pathologische gevallen — chronische nephritis — zal men daarmede ter dege rekening hebben te houden.*

**B. Bepalingen bij patienten met nieraandoeningen en met afwijkingen in de urine uit andere oorzaken.**

Ook bij dezen werd het bloed in den loop van den morgen door middel van vena-punctie verkregen.

Allen werden bij binnenkomst gewogen en dit werd geregeld ééns per week herhaald. Tot mijne spijt was het niet mogelijk de nephritislijders dagelijks te laten wegen. *Naauwkeurige* bepalingen omtrent den invloed van het NaCl op de oedeemvorming moesten dan ook achterwege blijven. Dit was trouwens ook niet het doel van dit proefschrift.

Wel werden dagelijks van bijna alle nephritislijders nagegaan:

*De hoereelheid urine per 24 uur, het S.-G., het eiwit-gehalte (gemeten volgens ESBACH), de NaCl- en de ureumuitscheiding.*

De uitvoerige tabellen, welke ik daarvan maakte, zijn hier niet afgedrukt. De resultaten, welke zij opleverden zijn in de ziektegeschiedenissen vermeld. Evenzoo de dieeten. Eens, dikwijls tweemaal per week werd de bloedsdruk gemeten. Zoo deze tot bijzondere opmerkingen aanleiding gaf, is zulks vermeld.

Alle ziektegeschiedenissen zijn verkort weergegeven. Ik vermeldde slechts datgene, wat mij in betrekking tot het nierlijden van belang scheen. Hetzelfde geldt van het sectieverslag. Van enkele patienten is geene ziektegeschiedenis toegevoegd.

TABEL IV.

| No.  | Naam.                   | Geslacht | Onderdom, | D<br>berekend<br>op<br>24 uur | Ur-serum<br>gr. per<br>liter | NaCl-<br>serum<br>gr. per<br>100 c.c. | Ureum<br>conc.<br>urine,<br>‰ | K<br>van<br>AMBARD | Eiwit-<br>urine<br>‰<br>V. ESBACH | D I A G N O S E                                |
|------|-------------------------|----------|-----------|-------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
| 1 a  | We. †                   | vr.      | 34        | 32.3                          | 2.66                         | —                                     | 2.2                           | 0.410              | —                                 | chron. interst. nephr.                         |
| b    | "                       | "        | "         | 15.55                         | 1.97                         | —                                     | 1.35                          | 0.509              | —                                 | schrompeliier.                                 |
| c    | "                       | "        | "         | 9.28                          | 1.77                         | 0.598                                 | 1.27                          | —                  | —                                 |                                                |
| d    | "                       | "        | "         | —                             | 2.5                          | —                                     | —                             | —                  | —                                 |                                                |
| e    | "                       | "        | "         | —                             | 3.61                         | 0.586                                 | —                             | —                  | —                                 |                                                |
| 2 a  | Fr. †                   | "        | 26        | 19.05                         | 4.27                         | 0.543                                 | 0.93                          | 1.2                | —                                 | zwangerschaps-neph.                            |
| b    | "                       | "        | "         | —                             | 5.18                         | 0.534                                 | —                             | —                  | —                                 | secundaire schrompeliier.                      |
| c    | "                       | "        | "         | —                             | 5.6                          | —                                     | —                             | —                  | —                                 |                                                |
| 3    | *A. †                   | vr.      | 28        | —                             | 4.6                          | —                                     | —                             | —                  | veel                              | acute nephritis na diphtherie. anurie.         |
| 4    | *V. †                   | m.       | 48        | —                             | 2.2                          | —                                     | —                             | —                  | —                                 | chron. nephr. uraemie.                         |
| 5    | Sm. †                   | vr.      | 69        | —                             | 1.29                         | 0.534                                 | —                             | —                  | 7                                 | "                                              |
| 6 a  | Po. †                   | m.       | 39        | —                             | 1. —                         | 0.570                                 | —                             | —                  | 6                                 | chron. nephr. hemiplegie.                      |
| b    | "                       | "        | "         | oedem vecht                   | 1.11                         | 0.620                                 | —                             | —                  | 1                                 | "                                              |
| 7    | Ba. †                   | "        | 62        | —                             | 1.06                         | 0.537                                 | 2.47                          | —                  | 2                                 | chron. nephr. croupseuse pneumonie.            |
| 8 a  | Bu. †                   | m.       | 46        | 17.82                         | 3.03                         | 0.601                                 | 1.35                          | 0.840              | 1                                 | ca. vesicae. pyonephrosis duplex.              |
| b    | "                       | "        | "         | —                             | 3.4                          | —                                     | —                             | —                  | —                                 | "                                              |
| 9    | Wa. †                   | vr.      | 60        | 29.55                         | 4.1                          | 0.543                                 | 2.98                          | 0.720              | 1                                 | ca. ventriculi. ammoniaemie?                   |
| 10 a | Kui. †                  | m.       | 33        | 22.85                         | 0.385                        | 0.568                                 | 1.36                          | 0.094              | 1—2                               | tuberc. pericard. en pleuritis.                |
| b    | "                       | "        | "         | —                             | 0.300                        | —                                     | —                             | —                  | —                                 | concretio pericardii. miliar t.b.c.            |
| c    | "                       | "        | "         | —                             | 0.221                        | 0.591                                 | —                             | —                  | —                                 |                                                |
| d    | "                       | "        | "         | —                             | 0.270                        | 0.580                                 | —                             | —                  | —                                 |                                                |
| 11   | Lo. †                   | "        | 69        | —                             | 0.471                        | —                                     | —                             | —                  | —                                 | chron. parench. nephr. insuffic. cordis.       |
| 12   | Don. †                  | "        | 62        | 19.94                         | 0.273                        | 0.539                                 | 0.82                          | 0.081              | spoor                             | myodegeneratio cordis. schrompeliier.          |
| 13   | Ha. †                   | vr.      | 28        | 13.62                         | 0.540                        | 0.575                                 | 2.13                          | 0.152              | 3                                 | t.b.c. perit. amyl. renum.                     |
| 14   | Ri. †                   | m.       | 21        | 20.48                         | 0.456                        | 0.587                                 | 0.8                           | 0.140              | 6—10                              | t.b.c. pulm. chron. parench. nephr. met amyl.  |
| 15   | Fru. †                  | vr.      | 42        | 11.63                         | 0.239                        | 0.585                                 | 1.73                          | 0.077              | 1                                 | cystitis. abscesjes in de nieren-endometritis. |
| 16   | Ri. †                   | m.       | 68        | 6.3                           | 0.636                        | —                                     | 1.64                          | 0.280              | spoor                             | art.-sklerose. apoplexie.                      |
| 17 a | Ra. †                   | "        | 42        | 14.79                         | 0.356                        | 0.602                                 | 1.01                          | 0.110              | 9—25                              | chron. nephr. secund. schrompeliier.           |
| b    | "                       | "        | "         | 10.38                         | 0.447                        | 0.605                                 | 1.73                          | 0.152              | "                                 | amyl. van nier en milt.                        |
| c    | "                       | "        | "         | 10.9                          | 0.582                        | 0.612                                 | 1.31                          | 0.220              | "                                 |                                                |
| d    | "                       | "        | "         | —                             | 0.744                        | 0.605                                 | —                             | —                  | "                                 |                                                |
| 18 a | v.d. V. † <sup>1)</sup> | m.       | 45        | 21.47                         | 1.04                         | 0.618                                 | 1.22                          | 0.268              | 1/16—1                            | chron. interst. nephr.                         |
| b    | "                       | "        | "         | 22.39                         | 1.21                         | 0.615                                 | 1.59                          | 0.285              | —                                 | retinitis album.                               |
| c    | "                       | "        | "         | 14.4                          | 1.21                         | 0.600                                 | 0.9                           | 0.410              | —                                 |                                                |
| d    | "                       | "        | "         | —                             | 2.05                         | —                                     | —                             | —                  | —                                 |                                                |
| e    | "                       | "        | "         | 18.59                         | 1.86                         | 0.617                                 | 1.21                          | 0.510              | —                                 | chronische nephritis. nes. refinitis album.    |
| 19 a | H. N. †                 | "        | 49        | —                             | 0.610                        | —                                     | —                             | —                  | —                                 |                                                |

chron. int. neph. paral. agit. art.-sklerose.

beginnende schrompeliuier.?  
emphysem. art.-sklerose.  
art.-skl. nephritis.

art.-skler. nephritis. art.-sklerose.

parench. neph. thromb. venae femor.

chron. parench. neph.

t.b.c. pulm. chron. parench. neph. amyloid?  
lichte chron. neph.  
chron. nephritis.

acute haemorrhag. nephritis.

chron. haem. nephritis.

acute haem. nephritis?

haematurie.

acute neph. na Hg-intoxicatie. lues.

zwaangerschapsnephritis.

"  
" eclampsie.

febris typhoidea. temp. 40°.

" " " "

" " " "

" " " "

lordotische albuminurie.

orthostat. album. (of lichte nephritis?)

rechtsz. pyonephrose door niersteen. cystitis.

na rechtszijdige nierextirpatie.

tuberc. renis (beiderzijds?)

tumor renis.

apoplexie. insuffic. cordis.

|      |              |     |    |       |       |       |      |       |        |                                                |
|------|--------------|-----|----|-------|-------|-------|------|-------|--------|------------------------------------------------|
| 20   | Jo.          | "   | 31 | 14.3  | 0.426 | —     | 1.2  | 0.130 | spoor  | chron. int. neph. paral. agit. art.-sklerose.  |
| 21   | Zw.          | "   | 28 | 19.20 | 0.387 | —     | 0.5  | 0.130 | "      | beginnende schrompeliuier.?                    |
| 22 a | Hemp.        | "   | 57 | 26.14 | 0.805 | 0.628 | 0.86 | 0.206 | 1      | emphysem. art.-sklerose.                       |
| b    | "            | "   | "  | 26.52 | 1.05  | 0.599 | 1.48 | 0.230 | 1/4    | art.-skl. nephritis.                           |
| c    | "            | "   | "  | —     | 0.904 | 0.585 | —    | —     | —      |                                                |
| d    | "            | "   | "  | —     | 0.915 | 0.538 | —    | —     | —      |                                                |
| e    | "            | "   | "  | 22.9  | 0.767 | —     | 1.59 | 0.180 | spoor  |                                                |
| 23 a | Roe.         | "   | 69 | 26.76 | 0.441 | 0.587 | 1.23 | 0.102 | 1      | art.-skler. nephritis. art.-sklerose.          |
| b    | "            | "   | "  | 49.71 | 0.848 | 0.625 | 2.39 | 0.120 | spoor  |                                                |
| 24 a | Koo.         | m.  | 18 | 10.2  | 0.456 | 0.628 | 0.97 | 0.170 | 2—6    | parench. neph. thromb. venae femor.            |
| b    | "            | "   | "  | 21.86 | 0.464 | 0.593 | 0.99 | 0.126 | —      |                                                |
| 25   | Ad.          | vr. | 9  | 15.24 | 0.378 | 0.579 | 2.19 | 0.100 | 1/4    | chron. parench. neph.                          |
| 26   | Bie.         | "   | 7  | 18    | 0.303 | —     | 1.25 | 0.084 | 3      | "                                              |
| 27   | de Vr.       | "   | 26 | 16.87 | 0.169 | —     | 1.69 | 0.053 | 7—15   | t.b.c. pulm. chron. parench. neph. amyloid?    |
| 28   | Im.          | "   | 21 | 40.9  | 0.466 | 0.589 | 0.71 | 0.100 | spoor  | lichte chron. neph.                            |
| 29   | Koe.         | m.  | 27 | 21.47 | 0.580 | 0.615 | 2.49 | 0.084 | 0.75   | chron. nephritis.                              |
| 30 a | Kre.         | m.  | 15 | 6.12  | 0.803 | 0.612 | 1.02 | 0.400 | 1      | acute haemorrhag. nephritis.                   |
| b    | "            | "   | "  | 13.72 | 0.388 | —     | 0.94 | 0.130 | 1/2    |                                                |
| 31   | Re.          | "   | 25 | 12.95 | 0.332 | —     | 0.41 | 0.140 | 1/2    | chron. haem. nephritis.                        |
| 32 a | De           | "   | 34 | 17.52 | 0.308 | —     | 2.19 | 0.075 | 1/4    | acute haem. nephritis?                         |
| b    | "            | "   | "  | 25    | 0.250 | 0.596 | 1.—  | 0.063 | spoor  | haematurie.                                    |
| 33   | de Vr.       | vr. | 22 | 11.1  | 0.291 | 0.589 | 1.37 | 0.107 | 0.75   | acute neph. na Hg-intoxicatie. lues.           |
| 34   | v. d. P.     | vr. | 24 | 35.39 | 0.432 | —     | 1.24 | 0.087 | 1/4    | zwaangerschapsnephritis.                       |
| 35   | Ka.          | "   | 41 | 6.62  | 0.621 | —     | 0.6  | 0.340 | 1      | " eclampsie.                                   |
| 36   | Pie.         | "   | 29 | 57.03 | 0.576 | 0.585 | 1.33 | 0.089 | weinig | "                                              |
| 37   | Bl.          | m.  | 34 | 62.35 | 0.638 | —     | 3.83 | 0.072 | spoor  | febris typhoidea. temp. 40°.                   |
| 38   | Bui. moeder  | vr. | 41 | 35.77 | 0.412 | 0.512 | 1.62 | 0.077 | "      | " " " "                                        |
| 39   | Bui. dochter | "   | 18 | 41.12 | 0.588 | 0.543 | 4.23 | 0.080 | "      | " " " "                                        |
| 40   | Gi.          | vr. | 19 | 52.53 | 0.235 | —     | 0.76 | 0.044 | —      | lordotische albuminurie.                       |
| 41   | *He.         | m.  | 23 | 41.99 | 0.582 | —     | 2.39 | 0.092 | —      | orthostat. album. (of lichte nephritis?)       |
| 42 a | Al.          | m.  | 48 | 35.64 | 0.606 | 0.594 | 2.97 | 0.097 | 1      | rechtsz. pyonephrose door niersteen. cystitis. |
| b    | "            | "   | "  | 28.16 | 0.470 | —     | 2.2  | 0.090 | spoor  | na rechtszijdige nierextirpatie.               |
| 43   | Do.          | vr. | 29 | 12.79 | 0.216 | —     | 1.3  | 0.070 | 3/4    | cystitis.                                      |
| 44   | Zwa.         | m.  | 15 | 14.87 | 0.477 | 0.618 | 1.01 | 0.155 | weinig | tuberc. renis (beiderzijds?)                   |
| 45   | de Vr.       | "   | 36 | 17.94 | 0.387 | 0.618 | 1.37 | 0.106 | —      | tumor renis.                                   |
| 46   | Vo.          | vr. | 73 | 35.57 | 0.167 | —     | 0.39 | 0.045 | spoor  | apoplexie. insuffic. cordis.                   |

De patienten, welke met een \* zijn gemerkt, zijn niet door mij zelf waargenomen. Ik kreeg hun serum toegestuurd.

\*) Behoort eigenlijk in de eerste rubriek thuis, maar is gestorven na het schrijven van dit hoofdstuk.

## Geval 1.

*Diagnose. Chronische interstitieele nephritis. Genuïne schrompelnier. Toenemende ureum-retentie. Insufficiëntia cordis.*

Vr. W. 34 j. Opgenomen 28 Februari 1913. Overleden 14 Nov. 1913. Heeft twee kinderen, jongste 11 jaar oud. 10 jaar geleden heeft zij een abortus gehad; daarna niet meer zwanger geweest. Gedurende de eerste zwangerschap heeft zij last gehad van reumatiek, pijnlijke en stijve gewrichten aan armen, beenen en nek. Vóór dien tijd was zij altijd gezond. Heeft geen roodvonk gehad. Gedurende de tweede zwangerschap heeft zij veel last gehad van benauwdheden en moest nog al eens braken. Heeft toen nooit dikke beenen gehad. De bevallingen verliepen normaal. Is daarna gedurende 4 jaar vrij goed geweest. Ongeveer 5 jaar geleden kreeg zij krampachtige pijnen in de nierstreek, welke uitstraalden door den geheelen rug. Na eenigen tijd bemerkte zij, dat zij veel en in kleine hoeveelheden moest wateren. De urine was licht van kleur. Zij is sedert dien tijd nooit meer gezond geweest. Klachten over hoofdpijnen, pijnen in den rug, af en toe braakneigingen. Drie jaar geleden kreeg zij klachten over slecht zien; het werd haar donker voor de oogen. Ongeveer een jaar geleden heeft zij herhaaldelijk neusbloedingen gehad. Zij had toen 's avonds wel eens dikke voeten. Was altijd gauw kortademig. Een half jaar geleden moest zij te bed gaan liggen, omdat alle klachten veel erger werden, vooral de benauwdheden en de hoofdpijnen.

Patiënte is zeer anaemisch. Vrij goede voedingstoestand. Is dyspnoeisch (31 resp. per min.). In het gelaat onder de oogen oedeem. Bij opname geen oedeem aan de onderste extremiteiten. Pols 104 per min., gespannen, goed gevuld, regelmatig. Bloedsdruk 210 mM. Hg. (RIVA-ROCCI). De expiratielucht ruikt duidelijk naar urine.

Het hart is naar rechts, maar vooral sterk naar links vergroot. Ictus verbreed en versterkt, buiten de linker mamillairlijn. Harttonen zijn luid, zuiver, 2e aortatoon versterkt. Aan de basis duidelijke galoprythmus. Bij auscultatie der longen overal droge bronchitische geruischen. In de buik geen vrij vocht. Lever en milt niet te palpeeren.

Urine lichtgeel van kleur, SG. 1010. Bevat 3 %<sub>00</sub> eiwit. In het sediment een zeer enkele cylinder, enkele witte en roode bloedlichaampjes. Bij oogspiegelonderzoek in den fundus geen afwijkingen. De papil is bleek, de arterien zijn smal.

Uit de lange ziektegeschiedenis neem ik slechts het volgende over: Onder melk- en papdieet, later zoutloos dieet, wordt de toestand een weinig beter. Soms heeft zij vrij goede tijden, die echter onderbroken worden door aanvallen van hevige benauwdheden, welke gepaard gaan met longoedeem. De pols wordt daarbij klein en week. Deze

aanvallen duren eenige uren. Na morphine-injecties worden zij wat minder hevig. Ook in de betere perioden vele klachten over hoofdpijn en misselijkheid. De diurese bedraagt 1300—1800 c. c. per 24 uur. Sg. 1008—1010. Eiwit 1.5—3 ‰.

Begin April wordt tijdens een aanval van hevige benauwdheid eene venapunctie gedaan en  $\pm$  200 c. c. bloed ontnomen. Hiervan bedroeg het ureum-gehalte  $\pm$  1.5 gr. per liter. Nauwkeurig is deze waarde niet, daar ik toen ter tijde nog geen goed toestel had (nitrometer van Lunge).

Van 28 April—5 Mei maakt zij eene erysipelas faciei door met temperatuursverhoging tot 39.5. Heeft geen oedemen. Gedurende de maand Mei is zij veel beter, veel minder benauwd. Braakt weinig. Urine als boven. In Juni krijgt zij weer aanvallen van longoedeem, veel frequenter dan vroeger. Zoutloos dieet heeft hierop geen invloed. Braakt gedurende eenige dagen alle voedsel uit, waarom zij eenigen tijd slechts voedingsclysmata krijgt.

Zoo gaat het tot September, afwisselend beter en slechter perioden.

Begin September kreeg zij oedemen, eerst aan de onderbenen; later breidden zij zich uit over de bovenbenen, buik en ten slotte beide armen.

In October ontwikkelde zich eene ascites. De bloedsdruk, die steeds boven 200 m.M. Hg. was geweest, daalde 23 Sept. tot 160 m.M. en bleef laag. De hartdemping wordt grooter, vooral de rechtergrens verschuift meer naar rechts. Merkwaardig is, dat tegelijk met het toenemen der hartinsufficiëntie en de oedemen, de aanvallen van benauwdheid verdwijnen, zoodat de patient zich subjectief veel beter gevoelde. De galoprythmus was steeds duidelijk te hooren. Het SG. der urine bleef laag. De hoeveelheid was de laatste maanden niet te meten, daar patiente herhaaldelijk de urine liet loopen. De toestand ging steeds achteruit, tot patiente op 3 November is overleden.

Bij de sectie werd gevonden: Zeer groot, slap hart. Dilatatie en hypertrophie van linker- en rechterkamer. Hartspier bruin, met vervette en gedegenerende plekken er in. Mikroskopisch werden in de hartspier kalkafzettingen gevonden.

In buik- en borstholte veel sereus vocht, dat sterk naar urine ruikt.

De nieren zijn zeer klein, sterk geschrumpeld. De bijnieren zijn zeer vergroot. Mikroskopisch vindt men in de nieren eene sterke vermeerdering van het bindweefsel en kleincellige infiltratie. Verwijdde naast atrophische tubuli. De glomeruli zijn voor een groot deel atrophisch en hyaline gedegeneroerd. De wanden der vaten zijn verdikt. *Diagnose: genuine schrompelnier.*

De volgende bepalingen in het serum heb ik bij haar gedaan:

|         |           |           |            |
|---------|-----------|-----------|------------|
| 3 April | $\pm$ 1,5 | gr. ureum | per liter; |
| 18 Juni | 2,66      | " "       | " "        |
| 2 Juli  | 1,97      | " "       | " "        |

16 Juli . 1.77 gr. ureum per liter; 0.598 % keukenzout;

16 Augustus 2.5 " " " "

17 September 3.61 " " " " 0.586 % "

Nadat eerst eene hooge waarde was gevonden in Juni, daalde deze daarop in Juli, om van dien tijd af geregeld te stijgen.

Met het toenemen van het ureum-gehalte ging ook langzamerhand de geheele toestand achteruit.

Het keukenzout-gehalte van het serum was steeds normaal (0.598 en 0.586 %).

De symptomen, welke, naar ik meen, samenhangen met de ureum-retentie, zijn de volgende:

1. Het voortdurend braken en misselijk zijn, ook in de betere perioden.

2. De anaemie.

3. De talrijke huidaandoeningen. Op verschillende tijdstippen had zij furunkels, akne. Maakte eene erysipelas door. Klaagde vaak over jeuk op het geheele lichaam.

4. De laatste maanden vertoonde patiente eene toenemende sufheid en slaperigheid.

In den fundus oculi zijn tot op het laatst nooit afwijkingen gevonden. In dit geval gaf van den beginne af aan, niet alleen de ureum-retentie, maar het geheele klinische beeld eene slechte prognose. Het ureum-gehalte van het bloed gaf ons echter een duidelijk inzicht in het verloop der nieraandoening, die eene toenemende ondoorgankelijkheid voor N-houdende stoffen tengevolge had. N-arm dieet had niet den minsten invloed hierop.

Bij haar heb ik gedurende 5 weken (de maand Juni) de dagelijksche ureum- en NaCl-uitscheiding nagegaan. Aan de absolute hoeveelheden daarvan is niet veel waarde te hechten, daar zij herhaaldelijk de urine liet loopen. Het keukenzout percentage wisselde van 0.12 % tot 0.27 % bij een zoutloos dieet. De totale hoeveelheid per 24 uur wisselde van  $\pm$  1.1 gr. tot 2 gr. Zij kreeg met de melk (1.5 L.) en het zoutloos dieet zeker meer NaCl met het voedsel binnen. Dat er NaCl-retentie bestond, is wel waarschijnlijk, maar door het verloren gaan der urine niet zeker uit te maken. Ook met het braaksel ging NaCl en ureum verloren.

De ureum-concentratie bedroeg 1.1 % tot 2.4 % en de totale hoeveelheid per 24 uur 10 gr. tot 27 gr. De hoeveelheid is dus wel wat verminderd, maar toch nog vrij goed te noemen. Het braaksel rook naar urine. Reageerde zuur tegenover lakmoes, kleurde Congo-papier niet blauw. Met broomloog behandeld, gaf het eene  $N_2$  ontwikkeling, overeenkomende met 0.25 % ureum. Een andere maal met 0.29 % ureum. Wellicht is dit afkomstig van ammonium-carbonaat, waarin ureum op het darmslijmvlies schijnt te kunnen worden omgezet.

Ten slotte maak ik er nog eens op opmerkzaam, dat hier en in

volgende gevallen noch het eiwit-gehalte van de urine, noch het sediment, noch hoeveelheid of SG, ons, behalve het *bestaan* eener nephritis, iets leeren omtrent het *verloop* daarvan.

## Geval 2.

*Diagnose. Zwangerschaps-nephritis met secundaire schrompeling. Sterke ureum-retentie.*

Vr. Fr. 26 j. Ingekomen 13 October 1913. Ontslagen 18 November. Gestorven 23 Nov. 1913. Was reeds éénmaal opgenomen van 4 Maart—3 Mei 1913.

Is getrouwd op 24-jarigen leeftijd. Heeft een gezond kind van twee jaar. Vóór haar trouwen nooit ziek geweest, speciaal geen roodvonk gehad. Reeds terstond bij het begin harer zwangerschap is patiente begonnen te braken en dit is gedurende de geheele graviditeit blijven bestaan, nu eens erger, dan weer minder. 's Avonds had zij wel eens dikke voeten. Geen hoofdpijn, geen neusbloedingen. Zij moest van den dokter toen rust houden, veel melk drinken, omdat haar nieren niet in orde waren. Heeft nooit bloed bij het water gezien. De bevalling verliep normaal, maar zij verloor er veel bloed bij. Na den partus is zij rust blijven houden, omdat zij te zwak was haar werk te doen. Het braken hield niet op, zij was veel misselijk en steeds vermoeid. Dit is anderhalf jaar zoo door gegaan. Van dikke beenen heeft zij nooit meer iets bemerkt. Begin Februari begon zij zich veel vermoeider te gevoelen; het braken werd erger, soms 2—3 maal per dag. Zij kreeg ergen last van hoofdpijnen en vermagerde sterk. Vooral werd zij veel bleeker. Zij is van toen af tot nu toe te bed gebleven. Ontlasting en menstruatie waren steeds normaal. Zij behoefde niet bijzonder veel of dikwijls te wateren.

4 Maart. Patiente is eene anaemische vrouw. Voedingstoestand is matig.

38 % Haemoglobine (Sahli). 2.490.000 roode bloemlichaampjes per m.M<sup>3</sup>. Pols 116 per min. regelmatig, normaal van vulling en spanning. Bloedsdruk 130 mM. Hg. Het gelaat is bleek, niet opgezet. Er bestaan geen oedemen.

Aan hart en longen geen afwijkingen. 2e Aorta-toon niet versterkt. Aan de buikorganen geen afwijkingen. De urine bevat  $\frac{3}{4}$  % eiwit, een enkelen cylinder, vrij veel witte bloedlichaampjes. Sg. 1003—1009. Hoeveelheid 1500—2500 cc. bij melkdieet. Na eenigen tijd kreeg zij N-arm dieet. De hoeveelheid urine daalde toen tot 1500—1800 c.c. Onder deze behandeling ging patiente goed vooruit. Braakte in het geheel niet, heeft slechts eene enkele maal hoofdpijn. Komt 4 KG. in gewicht aan. Nooit oedemen. Urine steeds  $\frac{3}{4}$  % eiwit.

3 Mei in zeer goeden toestand ontslagen. Half Maart deed ik eene ureum-bepaling in het bloed en vond  $\pm 2$  gr. per Liter! Ook deze bepaling is niet zeer nauwkeurig (zie bij geval 1).

13 October werd zij weer opgenomen. Na haar ontslag is zij thuis 2 maanden goed geweest. Daarna nam de eetlust geheel af, werd zij spoedig vermoeid en had last van duizelingen. 's Avonds vaak dikke enkels. De urine was als vroeger licht gekleurd, maar zij waterde nu zeer vaak en vrij veel. De laatste 5 weken hield zij thuis bedrust en kreeg melkdiët. Daarbij verdwenen de oedemen. Braakte niet. Veel last van hoofdpijn. Afwisselend obstipatie en diarrhoe. Voor twee weken heeft zij eene erysipelas faciei doorgemaakt. Bij opname ziet patiente er geheel anders uit dan vroeger. Het gelaat is zeer bleek, maar vooral treft de sterke opgezetheid. Onder de oogen bestaat eene pasteuse bolheid, zoodat de ooglidspleet zeer klein is. Aan de extremiteiten geen oedemen.

Fundus oculi normaal. Pols 108, regelmatig. Bloedsdruk 125 mM. Hg.

De hartdofheid reikt nu tot één vinger buiten de linker mamillairelijn. De ictus is zichtbaar en voelbaar in de 5e intercostaalruimte, niet duidelijk versterkt. De 2<sup>e</sup> aortatoon is wat klappend. Haemoglobinegehalte: 40 % (Sahli).

Onder N-arm en NaCl-arm diët gaat patiente vooruit. De urine is licht van kleur, tusschen de 1200 en 2000 cc. SG. zeer constant 1005—1009. Sediment bevat een enkelen cylinder, vrij veel leucocyten. Eiwitgehalte  $1\frac{1}{4}$ —2 %.

Het oedeem in het gelaat neemt duidelijk af. Patiente voelt zich goed. Echter heeft zij veel last van misselijkheid en hoofdpijn. Eene enkele maal braakt zij. De algemeene indruk, dien zij maakt, is echter vrij goed. Zij voelt zich zelf best en wil weer aan het werk gaan. Wel is zij nogal suffig. Zij kan geheele middagen doorslapen en slaapt ook 's nachts goed. Tegen einde October wordt haar veroorloofd op te staan, wat haar goed bekomt. Soms heeft zij dagen, waarop zij erge hoofdpijn heeft en blijft dan te bed. Af en toe klaagt zij over een gevoel van koude handen en voeten met een prikkelend gevoel aan vingers en teenen.

Van af de eerste week van November tot haar ontslag (15 Nov.) is zij weer wat minder goed. Braakt iederen dag 1—2 maal. Ook heeft zij last van tandvleeschbloedingen. Aan het mondslijmvlies, onder de tong en bij de verhemeltebogen zijn kleine bloedende ulceraties in het slijmvlies te zien. Af en toe heeft zij ook neusbloedingen. De laatste dagen in het ziekenhuis, had zij geringe oedemen aan de enkels en onderbenen. Terwijl zij gedurende haar eerste verblijf hier normaal gemenstrueerd heeft, heeft zij nu geene menses gehad. Zij is thuis 23 November plotseling gestorven.

Ik deed bij haar de volgende bepalingen in het bloed:

|                                           | Ureum ‰ | NaCl ‰    | Totale<br>rest-N ‰ |
|-------------------------------------------|---------|-----------|--------------------|
| (15 Maart $\pm$ 2 gram, niet nauwkeurig). |         |           |                    |
| 18 October                                | 4.27    | 0.543 gr. | 226 mgr.           |
| 3 November                                | 5.18    | 0.534     | 260                |
| 17 November                               | 5.6     | —         | —                  |

De indicanreactie in het bloed viel negatief uit.

Wij hebben hier dus te maken met eene nephritis, waarschijnlijk ontstaan in de zwangerschap. Deze gaat snel over in eene schrompelnier, met van den beginne af eene sterk toenemende ureumretentie.

Zij vertoont hiervan vele typische symptomen, hoofdpijn, misselijkheid, braken. En vooral het voortdurende gevoel van vermoeidheid, den sterken tegenzin in eten (niet door het zoutloos dieet, want ook eten *met* zout lust zij niet), de anaemie, de sterker wordende sufheid en slaperigheid. Verder een gevoel van koude en paraesthesiaesien. Behalve de retinitis en de jeuk is eigenlijk het geheele symptomen-complex (volgens WIDAL) aanwezig.

Het belang der ureumbepaling is hier in het oog vallend.

Het klinische beeld gaf in de eerste maanden geen reden, om de prognose binnen zoo korten tijd infaust te stellen. Reeds het eerste bloedonderzoek in Maart wees ons echter erop, dat wij hier met een zeer ernstigen vorm van nephritis te maken hadden. Omtrent de dagelijksche ureum- en keukenzoutuitscheiding valt te vermelden: De hoeveelheid urine bedroeg 1200—1700 cc. SG. 1004—1006. NaCl-gehalte 0.12—0.18 ‰.

totale hoeveelheid NaCl per 24 uur 1,15 gr.—3,4 gr.

ureum-gehalte 0.78—0.9 ‰

totale hoeveelheid ureum per 24 uur 9,57—16 gr.

Zij kreeg gedurende al dien tijd een N- en NaCl-arm dieet. De hoeveelheden NaCl en ureum, die uitgescheiden werden met de urine, wisselen, zoowel procentisch als absoluut, weinig, niettegenstaande patiente nogal eens haar eten uitbraakte. Ook haar braaksel gaf, met broomloog behandeld eene  $N_2$  ontwikkeling, overeenkomende met 0.13 ‰ ureum. Het reageerde met lakmoes zuur, kleurde Congopapier niet blauw. Opmerkenswaardig is, dat de bloedsdruk gedurende het geheele ziekteproces normaal was.

Terwijl patiente dagelijks nog 2—3 gr. NaCl uitscheidt, is het gehalte in het serum gedaald tot 0.534 ‰, dus ver onder de drempelwaarde, welke Ambard voor gezonde personen opgeeft (0.562).

Dit bewijst dus, dat de bepaling van het NaCl gehalte van het serum ons niet toestaat een oordeel te vellen over de chloridenretentie, noch over de doorgankelijkheid der nier voor deze stof. (Zie over deze hypochloruraemie ook bij ACHARD, *Semaine médicale* 1913, N<sup>o</sup>. 35, blz. 409).

## Geval 4.

*Diagnose. Chron. interst. nephritis. Schrompelnier. Uraemie.*

W., man, 48 j. Had al eenigen tijd klachten over spoedige vermoeidheid en hartkloppingen. In de urine was bij het eerste onderzoek ( $\pm$  half Juli) geen eiwit. Er werd gevonden een versterkte 2<sup>e</sup> aortatoon en een breede puntstoot. De diagnose bleef eerst in het onzekere, werd later gesteld op waarschijnlijk chronische nephritis. Begin Sept. werden de klachten veel erger. Patiënt werd zeer kortademig. Hart vergroot, met gespannen pols. Algemeene klachten, hoofdpijn, misselijkheid. De lever was iets vergroot. In de urine werd toen eiwit gevonden.

Urine helder. Sg. 1013. Bevat 1 ‰ eiwit. In het sediment enkele cylinders en witte bloedlichaampjes.

Het serum bevat 2.2 gr. ureum per liter. 2 Sept. 1913.

Begin October is patiënt, onder sterk toenemen der oedemen, gepaard met krampen en bewusteloosheid, overleden.

De prognose kon hier reeds bij het eerste bloedonderzoek zeer ernstig gesteld worden. Afgaande op de klachten bestond waarschijnlijk reeds veel langer ureum-retentie. Door de bepaling van het ureum-gehalte van het bloed kon de diagnose in dit geval met zekerheid bevestigd worden. Spoedig werd deze ook uit andere symptomen en het urine-onderzoek duidelijk. De klachten waren weer zeer typisch voor N-retentie.

## Geval 5.

*Diagnose. Chronische parenchym. nephritis met sterke secundaire schrompeling. Arteriosklerose.*

Vr. Sm. 69 j. Ingekomen 30 Oct. Overleden 4 Nov. 1913.

Sedert 3 jaren voelt patiente zich slap en vermoeid. Is gauw kortademig, moet veel hoesten. 's Avonds heeft zij wel eens dikke voeten.

Geen hoofdpijnen, braakt niet, is niet misselijk. Enkele dagen geleden heeft zij tweemaal eene hevige neusbloeding gehad. Dit is de reden, waarom zij in het ziekenhuis komt. Mictie en defaecatie normaal.

Patiente is eene zieke vrouw, die er slecht uitziet. Het hart is vergroot. De ictus is te zien en te voelen in de 6e intercostaal-ruimte, één vinger buiten de linker mamillairlijn, verbreed en versterkt. Ook naar rechts is de hartdemping verbreed. Aan den punt bestaat een systolisch geruisch. De 2e aortatoon is niet versterkt. Overigens aan longen en buikorganen geene afwijkingen.

Er bestaan geene oedemen. Pols is klein, onregelmatig, 90 per min.

Urine helder. Bevat 7 ‰ eiwit. In het sediment enkele cylinders Sg. 1013.

Den volgenden dag is patiente veel slechter. Pols bijna niet te voelen.

Ademhaling van Cheyne-Stokes. Onder toenemende hartzwakte sterft zij 4 November.

3 November vond ik in haar bloed 1.29 gr. ureum per liter, en 0.534 % keukenzout. De totale rest-N bedroeg 66 mgr. per 100 c.c.

Bij sectie werd gevonden: Algemeene arteriosclerose. Oedeem der hersenen. Verwijd, slap hart. Longen bloedrijk en oedemateus. Stuwingslever.

*Nieren.* Vertoonen eene duidelijke schrompeling. Oppervlakte met tal van intrekkingen bedekt. Kapsel laat moeilijk los. Op doorsnede is het onderscheid tusschen schors en merg niet duidelijk meer te zien. Mikroskopisch: sterke bindweefselvermeerdering op vele plaatsen. Daartusschen verwijde nierbuisjes, korrelige degeneratie der epithelien. Hyaline cylinders in de buisjes. In vele cellen liggen vetkorrels, met Sudan III fraai gekleurd. De glomeruli vertoonen alle graden van schrompeling; vele zijn volkomen hyaline gedegeneerd. Op enkele plaatsen zijn in het interstitieele weefsel infiltraten te zien. De wanden der vaten zijn sterk verdikt.

*Pathol.-anat. diagnose.* Chronische parenchymateuse nephritis in sterke schrompeling overgegaan, met acute exacerbaties.

Wij vinden hier gecombineerd eene chronische nephritis met ureum-retentie en hartinsufficiëntie. Deze laatste gaf nog geene algemeene stuwings, maar slechts dyspnoe en chronische bronchitis.

Van werkelijke uraemie was in het ziektebeeld niet veel te zien. De dood trad op onder verschijnselen van insufficiëntie vooral van het linker hart.

#### Geval 6.

*Diagnose, Chron. nephritis. Uraemie. Hemiplegia sinistra.*

*P., 39 j., man.* Opgenomen 31 Juli, overleden 3 Augustus 1913.

Van anamnese niets bekend. Komt bewusteloos binnen. Heeft buitengewoon sterke oedemen en ascites. Er bestaat longoedeem. Rechtszijds verlamd. Twee dagen daarna overlijdt patient zonder tot bewustzijn te zijn gekomen. De urine, per catheter ontnomen, bevat 6 % eiwit. SG. 1008. In het sediment, leucocyten en chromocyten, enkele cylinders. Met troicarts van Southey in beide beenen, wordt ongeveer 10 liter oedeem-vocht afgetapt.

*Oedeemvocht,* helder, SG. 1007, bevat 1 % eiwit.

Ureumgehalte 1.11 gr. per liter.

NaCl „ 0.620 %.

*Serum.* Ureumgehalte 1 gr. per liter.

NaCl „ 0.570 %.

Bij sectie werd gevonden: ascites, linkszijdige hydrothorax. Hypertrophisch en gedilateerd hart.

Longen oedemateus.

*Nieren.* Beginnende schrompeling. De kapsel laat moeilijk los.

Over de geheele nieroppervlakte, vooral van de rechternier, talrijke kleine intrekkingen, zoodat het oppervlak gegranuleerd is. Bij doorsnede is de teekening niet fraai. Schors en merg zonder eenige teekening. Mikroskopisch, gedegenerende en verwijde nierbuisjes. Vermeerdering van het interstitieele bindweefsel op vele plaatsen. Vele hyaline gedegenerende glomeruli.

*Mikroskopische diagnose: Secundaire schrompelnier.*

De aorta vertoont duidelijk atheromateuse verdikkingen.

Er heeft hier dus bestaan eene schrompelnier, welke tot oedeemvorming en ureumretentie aanleiding heeft gegeven. Misschien zijn de oedemen ook ontstaan door hartinsufficiëntie. Bij gebrek aan eene anamnese is dat niet meer uit te maken.

Er bestond eene duidelijke ureumretentie. Hoewel het percentage niet zeer hoog is, moet men er rekening mede houden, dat, ondanks de uitgebreidheid der oedemen en de ascites, toch 1 gr. ureum per liter serum aanwezig was.

Er is geene hersensectie verricht.

#### Geval 7.

*Diagnose. Croupouse pneumonie. Chron. parench. nephritis.*

Ba., man, 62 j. Opgenomen 20 Sept. Overleden 22 Sept. 1913.

Zwaar zieke man. Temp. 40.3. Typische croupouse pneumonie van de rechter bovenkwab. Urine bevat 2 ‰ eiwit, SG. 1015. Enkele cilindrs. Bevat slechts sporen NaCl. Onder symptomen van toenemende hartzwakte en dyspnoe overlijdt patient na een ziekenhuisverblijf van twee dagen.

Bij sectie werd gevonden: croupouse pneumonie van rechter bovenkwab. Verwijd, slap hart.

*Nieren* vertoonen een licht korrelig oppervlak. Kapsel niet vergroeid. Op doorsnede is de teekening onduidelijk.

Mikroskopisch. Wijde nierbuisjes met laag epitheel. De glomeruli zijn voor het grootste deel normaal. Hier en daar echter enkele hyaline en geschrompelde glomeruli. Op sommige plaatsen wat vermeerderd bindweefsel. Op enkele plaatsen lichte intrekkingen van den kapsel. Enkele kleincellige infiltraten. Wanden der vaten niet verdikt.

*Pathol.-anat. diagnose: Chronische parenchymateuse nephritis.*

Bloed }  
Urine } onderzoek 21 Sept.

Het serum bevatte 1.06 ‰ ureum.

" " " 0.537 ‰ keukenzout.

De urine " 2.47 ‰ ureum.

Wij hebben hier te doen met een verhoogd ureumgehalte van het bloed, voorkomende bij eene bestaande pneumonie en eene nephritis, welke beide wel hiertoe zullen hebben bijgedragen. In hoeverre de chronische nephritis alleen tot ureumretentie aanleiding heeft gegeven, is niet meer uit te maken. Zij kan ook bij pneumonie

hooge waarden bereiken. G. LAROCHE en BRODIN<sup>1)</sup> vonden bij croupse pneumonie het ureumgehalte van het bloed in 64 % der gevallen verhoogd, wisselend van 0.600 tot 1.65 gr., zonder nierafwijkingen.

Geval 8.

*Carcinoma vesicae urin. Pyonephrosis duplex. Uraemie.*

K. B., 46 j., man. Opgen. 30 Juni 1913. Gestorven 16 Aug. 1913.

Een jaar geleden heeft patient last gekregen met wateren. Hij moest zeer frequent en in kleine hoeveelheden urineeren. Langzamerhand zijn de klachten verergerd. Het water werd troebel; er kwamen bij iedere mictie soms niet meer dan enkele druppels. Soms hevige pijn bij het wateren; bij de urine vaak bloed. De laatste 10 weken is hij erg achteruit gegaan. Voelt zich zeer ziek. Heeft een gevoel van voortdurende vermoeidheid. Hoofdpijn en is vaak misselijk. Heeft absoluut geen eetlust. Is sterk vermagerd.

Patient is een cachectische man, anaemisch en verzwakt. Maakt een wat suffigen indruk. Geene klierzwellingen, geene oedemen. Temp. 38—39°.

Aan de inwendige organen van borst en buik geene afwijkingen.

Rectaal voelt men een grooten tumor boven de postaat en overgaande op de blaas, glad van oppervlakte. De urine bevat zeer veel etter en necrotische proppen. Soms zeer veel bloed. Patient gaat hard achteruit onder toenemende *sufheid*. Bij sectie (16 Aug.) bleek een groote tumor van den achterwand van de blaas te bestaan. Beide ureteren zijn bijna geheel dichtgedrukt, sterk verwijd. Beiderzijds sterke hydro- en pyonephrose. De nierbekkens en nierkelken zijn zoo verwijd, dat bijna geen nierweefsel meer over is. Langs de wervelkolom en in de longen talrijke metastasen van het blaascarcinoom.

*Bloedonderzoek.*

20 Juli. Watert in 60 min. (2 × gecatheteriseerd) 55 cc. urine. Ur.-conc. 1.35 %.

$D = 24 \times 55 \times 1.35 \% = 17.82 \text{ gr. ureum.}$

Het serum bevat 3.03 gr. ureum per liter.

$$K = \frac{3.03}{17.82 \times \frac{1}{5} \times 13.5} = 0.840.$$

NaCl-gehalte v. h. serum = 0.601 %.

1 Aug. Het bloed bevat 3.4 gr. ureum per liter.

Dus eene toenemende azotaemie. Deze is verklaarbaar, als men de bijna volkomen afsluiting der ureteren in aanmerking neemt. Ook de klinische symptomen der azotaemie zijn hier voor een groot deel aanwezig, gecombineerd met de cachexie, tengevolge van het carcinoom.

<sup>1)</sup> Presse médicale, 14 Jan. 1914, No. 4, blz. 37.

## Geval 9.

*Diagnose. Carcinoma pylori. Dilatatio ventriculi. Ammoniaemie?*  
*Vr. Wa. 60 j.* Ingekomen 8 Nov. 1913. Overleden 9 Dec. 1913.

Heeft sedert 8 weken pijnen in de maagstreek, welke met braken gepaard gaan. De pijnen beginnen een half, tot één uur na het eten. Ook 's nachts heeft zij veel pijn. Veel last van zure oprispingen. Eetlust geheel verdwenen. Het laatste jaar is zij sterk vermagerd. Zij braakt groote hoeveelheden vocht, dat donker gekleurd is. Of er bloed of eten van den vorigen dag bij is, weet zij niet. Watert den laatsten tijd weinig, heeft veel dorst. Ongeveer een jaar geleden heeft patiente ook eens heftige pijn in de buik gehad, die uitstraalde naar den rug. Zij zou daarbij geel hebben gezien in het gelaat.

Patiente is eene magere, cachectische vrouw. Geeft weinig antwoord op vragen. Maakt een suffen en slaperigen indruk. Huid zeer droog. Geene lymphklierzwellingen, geene oedemen. Fundus oculi normaal. Pols zeer klein, week, frequent, bijna niet te tellen. Aan hart en longen bij percussie en auscultatie geene afwijkingen. *De expiratielucht ruikt sterk naar rottende urine.*

De buik is in zijn geheel wat opgezet. Buikwand slap. Geen vrij vocht aan te toonen. Beneden den umbilicus is een sterk plasgeruisch te hooren. Na palpatie van de maagstreek peristaltische beweging der maag te zien vanaf den linker ribbenboog naar den navel en tot een paar vingers rechts van de mediaanlijn. Geen tumor of abnorme weerstand te voelen. Lever en milt niet vergroot. Rectaal en vaginaal geen afwijkingen.

*Urine.* Bevat 1 %<sub>100</sub> eiwit. SG. 1018—1014. In het sediment enkele gekorrelde cylinders en leucocyten.

Patiente watert zeer weinig, braakt dagelijks groote hoeveelheden vocht. Bij spoelen van de nuchtere maag blijkt eene retentie te bestaan van eene groote hoeveelheid stinkend, koffiekleurig vocht. Mikroskopisch bevat dit onverteerde voedselresten, roode bloedlichaampjes, melkzuurbacillen. De melkzuurreactie is +. De inhoud reageert met lakmoes zuur, kleurt congopapier niet blauw.

Onder toenemende cachexie is patiente 9 Dec. overleden. Bij sectie werd gevonden:

Aan hart en longen geene afwijkingen.

Kolossaal verwijde maag. De groote curvatuur reikt bijna tot de symphysis.

De pylorus is sterk naar rechts verplaatst en is onder de lever met de galblaas vergroeid.

De galblaas is in eene carcinomateuse massa veranderd, die verschillende holtten, gevuld met tal van kleine galsteentjes, bevat.

Het carcinoom is in de lever gegroeid en aan de andere zijde in den wand van het duodenum. De pylorus is sterk vernauwd door

deze massa. Bij opensnijden is naast den pylorus, aan den kant van het duodenum een carcinomateus ulcus te zien.

De nieren zien er makroskopisch normaal uit. Mikroskopisch geen spoor van nephritis. Hier en daar korrelige ontaarding der nierbuisjes.

Bloed }  
Urine } onderzoek.

5 Dec. Patiente watert in  $\frac{3}{4}$  uur 31 cc. Ur. conc. = 2.98 %.  
(2  $\times$  gecatheteriseerd).

$$D = \frac{1}{3} \times 31 \times 24 \times 2.98 \% = 29.55 \text{ gr. ur.}$$

Het serum bevatte 4.1 gr. ureum per liter.

$$K = \frac{4.1}{\sqrt{29.55 \times \frac{29.8}{5}}} = 0.720$$

Het braaksel, met broomloog behandeld, gaf eene  $N_2$  ontwikkeling, overeenkomende met 0.19 % ureum.

Het keukenzoutgehalte van het serum bedroeg 0.543 %.

De klinische beoordeeling van dit geval bood enkele moeilijkheden.

. Dat een carcinoom van den pylorus bestond, met afsluiting en dilatatie der maag, was duidelijk. De mogelijkheid, dat daarnaast eene chronische nephritis bestond, werd vóór de ureumbepaling in het serum ernstig overwogen. Hierop wezen het eiwitgehalte der urine, de cylinders en de leucocyten in het sediment. Verder pasten de comateuse toestand met zeer frequent braken, de sterke urine-stank der uitademingslucht goed in het kader der uraemie. Hoewel men bij patienten met carcinoma ventriculi ook in de laatste dagen van het leven meest geene aanduiding van coma ziet, zijn evenwel door verschillende onderzoekers gevallen van coma carcinomatosum beschreven. Hetgeen niet te verwonderen is, daar de resorptie van giftige stoffen niet alleen kan leiden tot de bekende cachexie, maar ook het optreden van stoffen als aceton en  $\beta$ -oxyboterzuur in de urine, tengevolge der uitputting, is waargenomen. Ik heb verzuimd de urine op deze bestanddeelen te onderzoeken.

Het onderzoek van het serum scheen de diagnose coma uraemicum te steunen. 4.1 gr. ureum per liter in het bloed komt slechts in het laatste stadium van schrompelnier voor. Deze werd evenwel niet bij de sectie gevonden. De nierveranderingen waren te weinig, om eene sterke retentie te veroorzaken. Wij moeten dus eene andere verklaring zoeken. De meest waarschijnlijke lijkt mij deze:

De stof, welke met broomloog zulke sterke  $N_2$ -ontwikkeling gaf, zou geen ureum, maar ammoniak zijn.

Deze kon in verhoogde mate in het bloed aanwezig zijn door resorptie uit den sterk rottenden maaginhoud. (Ook kenbaar aan den ammoniakalen foetor ex ore). Misschien droeg hiertoe ook bij

de uitdroging, tengevolge der stase in de maag, welke eene verhoogde moleculaire concentratie van het serum veroorzaakte. 4.1 gr. ureum per liter = 1.91 gr. ureum-N. In ammoniak uitgedrukt is dit 2.31 ‰ ammoniak of 231 mgr. per 100 c.c. serum. Dat is eene kolossaal hooge waarde. De hoogste waarde welke ik vinden kon, bedraagt slechts 7.1 mgr. ammoniak-N per 100 c.c. bij een geval van uraemie.

Bij STRAUSS<sup>1)</sup> vond ik een geval opgegeven van coma, tengevolge van carcinoom van lever en maag, met 112 mgr. rest-N. In mijn geval is als minimum waarde reeds 191 mgr. rest-N aanwezig, dus nog anderhalf maal zooveel, hoeveelheden, welke slechts bij nephritis met uraemie voorkomen. In het braaksel kwam 0.19 % ureum voor. Dat is dus op 100 c.c. 89 mgr. N, ongeveer de helft der waarde van het bloed. Door de voortdurende resorptie is het echter wel te begrijpen, dat in het bloed uit de maag zulke groote hoeveelheden opgehoopt konden worden.

Ik meen dus, dat wij hier te doen hebben gehad met eene echte *ammoniaemie*. Deze is reeds door FRERICHS beschreven bij uraemische toestanden, tengevolge eener ammoniumcarbonaat-ophooping in het bloed. Later heeft men echter deze hypothese door betere onderzoekingsmethoden weer geheel laten varen, omdat door de onderzoekingen van WINTERBERG, STRAUSS e. a. bleek, dat bij uraemie de ammoniak-retentie in het bloed nooit hoogen graad bereikt.

Dat rottend bloed met broomloog werkelijk sterke N<sub>2</sub>-ontwikkeling kan geven, bleek mij, toen ik eens in het bloed van een 24-uur oud cadaver het ureumgehalte wilde bepalen. Terwijl de patient tijdens het leven 0.5 gr. per liter had, was na den dood dit gehalte schijnbaar tot 6 gr. per liter gestegen.

#### Geval 10.

*Diagnose. Tuberc. pericarditis en pleuritis. Concretio pericardii. Miliartuberculose. Algemeene stuwing.*

H. Kui., 33 j., man. Opgenomen 21 Aug. 1913. Overleden 5 Jan. 1914. Heeft sedert zes weken last van dikke beenen. Vrij snel is de omvang der beenen toegenomen, en het oedeem strekt zich sedert drie weken uit over bovenbenen en buik. Hij is daarbij kortademig geworden. Den laatsten tijd hoest hij veel en geeft taai sputum op. Vroeger was hij gezond, hoewel hij wel reeds een jaar klachten heeft over kortademigheid, als hij hard werkt. Nooit pijn in de gewrichten gehad, geene hartkloppingen. De laatste weken watert hij weinig en telkens in kleine hoeveelheden.

Bij binnenkomst is patient zeer dyspnoeisch. Zit rechtop in bed. Ademhaling 32 per min. Pols 104, vrij goed gevuld, spanning normaal. Bloedsdruk 125 mM. Hg. Er bestaan uitgebreide oedemen

<sup>1)</sup> Die chron. Nierenentz. blz. 25.

aan onderbeenen, bovenbeenen, buikwand en rug. Duidelijke ascites en hydrothorax, vooral links. Sterke cyanose van het gelaat. Ook het gelaat is oedemateus verdikt. De thorax beweegt bij respiratie weinig, rechts minder dan links. Bij auscultatie zeer zwak ademgeluid, overal piepende en fluitende rhonchi. De hartdemping is vergroot, vooral naar rechts. De linkergrens reikt tot 2 vingers binnen de linker mamillair-lijn; de rechter tot 2 vingers buiten den rechter sternaalrand. Het hart is in zijn geheel naar rechts verplaatst. De vaatbundel geeft eene duidelijke demping op het sternum. De buik is door vrij vocht opgezet. De lever is te palpeeren en heeft een stomp rand.

De urine is helder, SG. 1012, bevat 1.5 ‰ eiwit. In het sediment talrijke cylinders en enkele witte bloedlichaampjes. Watert 1200—2000 cc. per dag, na verloop van tijd eene enkele maal 2300—2500 cc. Onder zoutloos dieet en digitalis nemen de oedemen af, het gewicht daalt van 89.2 K.G. (21 Aug.) tot 81.4 K.G. (15 Sept.) Hij houdt evenwel eene snelle respiratie en blijft kortademig. Ook het hoesten en opgeven blijven onverminderd voortbestaan. In het sputum nooit tuberkelbacillen gevonden. Geen koorts. De oedemen verdwijnen nooit geheel.

De toestand blijft tamelijk wel dezelfde, nu eens wat beter, dan weer minder. Alleen wordt de lever voortdurend grooter. Zij bombeert sterk onder den rechter ribbenboog en is als eene vaste massa te palpeeren. Ook de ascites blijft bestaan. Vanaf half October gaat de toestand achteruit. De oedemen worden veel sterker, de ascites neemt toe. Patiënt krijgt bijna dagelijks aanvallen van longoedeem met hevige dyspnoe. Met troicarts van SOUTHEY in het onderhuidse weefsel van onder- en bovenbeenen worden enkele malen groote hoeveelheden oedeemvocht afgetapt.

Onder symptomen van toenemende hartinsufficiëntie overlijdt patient op 5 Januari 1914.

De urine bevatte steeds  $\pm \frac{1}{2}$  ‰ eiwit. Het SG. steeg nooit boven 1012. De hoeveelheid bedroeg de laatste weken slechts 700—1000 cM<sup>3</sup>. per dag.

Tijdens het leven werd, o.a. door het bestaan van eenen pulsus paradoxus en van systolische intrekkingen aan den punt van het hart, de diagnose gesteld op concretio pericardii, waarschijnlijk van tuberculeusen aard.

Bij de sectie werd gevonden: Het pericard is zeer sterk verdikt. Beide pericardiaalbladen zijn met elkander en met het sternum vergroeid. De massa hiervan gaat over in de sterk verdikte en vergroeide pleura der rechter long. Het hart zelf is klein. Kleppen normaal. In rechter long veel bindweefsel. In den top eene oude tuberculeuse haard. In beide longen, op het peritoneum en in de milt enkele miliare tuberkels. Stuwingslever. Alleen de linkernier blijkt aanwezig te zijn. Deze is groot en met bloed overvuld. De rechter-

nier en ureter ontbreken totaal. Mikroskopisch werd slechts eene stuwingsnier gevonden zonder nephritische veranderingen. Dit is wel merkwaardig. Tijdens het leven bevatte de urine steeds ongeveer  $\frac{1}{9}$ —1  $\frac{0}{00}$  eiwit en in het sediment waren cylinders. Dit zou door chronische stuwang verklaard kunnen worden. In tegenpraak hiermede is het constante lage S.G. der urine (1006—1010).

Urine }  
Bloed } onderzoek.

22 Aug. Watert in 1 uur 70 c.c. ( $2 \times$  gecatheteriseerd). Ureumconc. = 1.36  $\frac{0}{0}$ .  $D = 24 \times 70 \times 1.36 \frac{0}{0} = 22.85$  gr. ureum.

Het serum bevatte 385 mgr. ur. per liter.

$$K = \frac{0.385}{\sqrt{22.85} \times \sqrt{\frac{13.6}{25}}} = 0.094$$

NaCl-gehalte van het serum bedroeg 0.568  $\frac{0}{0}$ .

20 Sept. Ureum-gehalte van het serum = 300 mgr. per liter.

15 Oct. " " " " = 222 " " "

NaCl " " " " = 0.591  $\frac{0}{0}$ .

25 Nov. Ureum " " " " = 270 mgr per liter.

" " " " oedeemvocht = 216 mgr. per liter.

" " " " hydro-  
thoraxvocht = 178 " " "

NaCl " " " serum = 0.540  $\frac{0}{0}$ .

" " " " oedeemvocht = 0.515  $\frac{0}{0}$ .

Er bestond dus geene ureum-retentie. De eerste maal was K normaal. Later is alleen het ureum-gehalte van het bloed bepaald. Het NaCl-gehalte is nogal wisselend, waarschijnlijk in verband met de meer of mindere hydraemie. Want 15 October, toen er betrekkelijk weinig oedemen waren, is het gestegen tot 0.591  $\frac{0}{0}$ , terwijl 25 Nov. bij zeer sterke oedemen het gehalte slechts 0.540  $\frac{0}{0}$  bedroeg.

Uit de dagelijksche bepalingen welke ik deed, blijkt, dat na 9 Sept. de NaCl-uitscheiding steeds afnam. Het lichaamsgewicht daalde eerst tot 81.4 KG., om later weer te stijgen tot 83 K.G.

Bijv. Van 7 Oct. tot 15 Oct. werd slechts 1—2 gr. NaCl uitgescheiden bij zoutloos dieet. Het lichaamsgewicht steeg onder toenemen der oedemen tot 90.5 K.G. Er bestond dus eene sterke keukenzout-retentie.

Daarentegen schommelde het ureumgehalte betrekkelijk weinig. Steeds werd 15—20 gr. ureum uitgescheiden in de 24 uur.

De NaCl-retentie is waarschijnlijk niet te wijten aan ondoorgankelijkheid der nier voor NaCl, maar het *gevolg* der sterke oedeemvorming door hartinsufficiëntie.

Wij hadden hier dus eene stuwingsnier, welke voor ureum goed doorgankelijk was. Eenig symptoom van N-retentie of uraemie werd

dan ook nooit opgemerkt. Niettegenstaande de sterke stuwung *bleef* het ureumgehalte van het serum laag.

Geval 11.

*Diagnose. Insufficiëntia ostii mitralis. Decompensatio cordis. Chronische parenchymateuse nephritis.*

G. D., 62 j., Man. Opgenomen 2 Oct. Ontslagen 24 Oct. 1913. Overleden 14 Jan. 1914.

Heeft sedert eenige weken last van benauwdheden en dikke beenen. Moet veel hoesten. Al sedert een half jaar kan hij zijn werk niet goed doen. Anamnesticch zou hij op 32-jarigen leeftijd rheuma hebben gehad in verschillende gewrichten. Heeft eenige malen malaria gehad. Geen misbruik van alcohol of tabak.

Patient is bij binnenkomst zeer cyanotisch. Respiratie 28 per min. Pols 108, klein en week. Hart is duidelijk naar rechts vergroot. Aan den punt een scherp systolisch geruisch.

Er bestaan oedemen van onderbeenen, bovenbeenen en onderste deel van buik en rug. Ascites; linkszijdige hydrothorax.

*Urine*, donker, SG. 1020. Eiwit-reactie is positief. Sediment bevat enkele leucocyten en vrij wat gekorrelde cylinders.

Onder digitalis gebruik gaat patient zeer veel wateren (tot  $\pm 5$  Liter per dag). Ascites, hydrothorax en oedemen verdwijnen snel.

Bij ontslag, 24 Oct., is het hart normaal van grootte. Aan den punt nog een systolisch geruisch. Voelt zich geheel beter.

Bloed }  
Urine } onderzoek 8 October

Watert in  $\frac{3}{4}$  uur 76 c.c. Ureum-conc. = 0,82 ‰.

$$D = \frac{4}{3} \times 76 \times 0,82 \% \times 24 = 19,94 \text{ gr. ur.}$$

In het bloed was 0,273 gr. ureum per liter.

$$K = \frac{0,273}{\sqrt{19,94 \times \frac{\sqrt{8,2}}{5}}} = 0,080.$$

NaCl-gehalte van het serum = 0,539 ‰.

Patient waterde dien dag 5400 c.c. Er bestond waarschijnlijk hydraemie en ten gevolge daarvan een laag NaCl-gehalte.

Zooals men ziet is zijn ureum-gehalte van het bloed en K normaal.

24 Dec. werd patient weder opgenomen. Heeft sterke oedemen en ascites. Sterke dyspnoe en cyanose. Het hart is bij percussie vooral naar links vergroot. De urine bevat eiwit, SG. 1015, hoeveelheid 700—800 c.c. per dag. Onder toenemende hartinsufficiëntie is hij overleden op 14 Jan. 1914.

Bij de sectie werd gevonden:

Uitgebreide oedemen. Ascites. Hart sterk vergroot. Rechter- en linkerkamer hypertrophisch en gedilateerd. De kleppen zijn normaal. De spier is bleek-bruin van kleur. Stuwingslever en stuwingsmilt.

*Nieren.* Linker nier is groot. Breede, wat gezwollen schors. Grens tusschen schors en merg is onduidelijk. In de schors ziet men geelachtige, naast donkerrood gekleurde plekken. De kapsel laat niet gemakkelijk los. Onder de kapsel een licht gegranuleerd oppervlak.

*Rechter* nier als linker. De kapsel laat gemakkelijk los en de oppervlakte is glad.

*Mikroskopisch.* Wijde nierbuisjes. Haardsgewijze vindt men atrophische nierbuisjes. De glomeruli zijn gezwollen en groot. De vaatlissen zijn uitgezet en volgepropt met bloed. Enkele atrophische en hyaline glomeruli. De wanden der groote vaten vertoonen intima-verdikkingen. In de atrophische haarden is het bindweefsel sterk vermeerderd. Hoogst sporadisch zijn kleincellige infiltraten hier en daar te zien.

*Pathol.-anat. diagnose.* *Chronische parenchymateuse nephritis, gecombineerd met stuwingsn.*

Wij hebben hier dus te doen met een lichten vorm van parenchymateuse nephritis, gepaard met stuwingsn.

Eenige maanden vóór den dood, welke het gevolg was van hart-insufficiëntie, is de doorgankelijkheid der nieren voor ureum nog geheel normaal. Dus als bij het vorige geval stuwingsnier zonder ureum-retentie. Ook de parenchymateuse nephritis had op de doorlaatbaarheid voor het ureum geen invloed.

#### Geval 13.

*Diagnose.* *Tuberc. peritonei. Amyloide degeneratie der nieren.*

*Vr. H.* 28 j., gehuwd. Geen kinderen. Opname 30 Oct. 1913. Overleden 15 Nov. 1913.

Was op de chirurg. afd. binnengekomen, omdat zij 2 dagen te voren thuis plotseling hevige buikpijnen in de rechter buikhelft heeft gehad. Reeds 2 jaren lang heeft zij buikpijn, nu een erger, dan weer minder; nooit zoo hevig als voor enkele dagen. Afwisselend had zij opstipatie en diarrhoe, dit laatste wel het meest. Sedert half April heeft zij dikke beenen. Haar werd toen gezegd, dat de urine niet in orde was. Sedert dien is zij sterk achteruitgegaan. Bijna steeds diarrhoe. Eetlust is geheel verdwenen, sterke vermagering. Tot voor eene week heeft zij steeds regelmatig gemenstrueerd.

*Status praesens.* Koortsig uitzienende patient. Gelaat rood, opgezet, slijmvliesen echter anaemisch. Huid vochtig door zweet, is in groote plooiën op te tillen. Duidelijke teeken van vermagering. Temp. 38,5°. Pols 114 per min. klein, week. Oedeem aan beide boven- en onder-beenen. Bij percussie klinkt de linker top wat korter dan de rechter. Links supra- en infraclaviculair kleinblazige rhonchi. Rechts goede percussietoon en goed vesiculair ademgeluid.

*Buik.* Is in zijn geheel ballonvormig opgezet. Geen peristaltiek te zien. Er bestaat duidelijke ascites, die bijna tot den navel reikt. De

lever is vergroot, de vaste rand is te voelen 3 vingers onder den rechter ribbeboog. Patiente watert zeer weinig. Heeft onstillbare diarrhoe.

Urine, helder, S.g. 1025,  $\pm 30 \text{ ‰}$  eiwit (ESBACH). Veel cylinders, enkele leucocyten in het sediment.

Onder toenemenden achteruitgang is patiente overleden. Geen symptomen v. uraemie. Bij de obductie werd gevonden: Linkerlong, vooral in den top, sterk met den thorax vergroeid. In linkertop bevindt zich een oude tuberculeuse, verkalkte haard. Overigens in de longen geene verschijnselen van t.b.c. In rechter top een kleinere verkalkte haard.

Er bestaat eene tuberculeuse peritonitis met talrijke vergroeide darmnissen. In het cavum Douglasii is etter, te midden van veel nieuw gevormd bindweefsel.

*Nieren.* Groot en zwaar. Grijs-geel van kleur. Makrosk. reeds op doorsnede amyloid te zien. Mikroskopisch: Cellen der tubuli contorti gezwollen, korreling van het protoplasma. Hier en daar necrose der epithelien. In het lumen der tubuli celresten en cylinders. In vele cellen is, na kleuring met Sudan III, vet te zien. Vele glomeruli zijn amyloid gedegeneerd. Deze degeneratie eveneens in vele vaatwanden en in de tunica propria van vele buisjes aanwezig. In het interstitieele weefsel komen, vooral om de glomeruli, haardsgewijze kleincellige infiltraten voor. Geen teekenen van schrompeling.

*Bloedonderzoek.* Watert in  $\frac{3}{4}$  uur 20 cc. ( $2 \times$  catheterisatie). Ur.conc. =  $2.13 \text{ ‰}$ .

$$D = \frac{4}{3} \times 20 \times 24 \times 2.13 = 13.63 \text{ gr. ureum.}$$

In het serum was 540 mgr. ureum per liter.

$$K = \frac{0.540}{\sqrt{13.63 \times \frac{\sqrt{21.3}}{5}}} = 0.152.$$

NaCl-gehalte van het serum =  $0.575 \text{ ‰}$ .

Er blijkt dus eene geringe ureum-retentie te bestaan, zoowel kenbaar aan het ureumgehalte van het bloed, als aan de constante van AMBARD. Zooals KINDBERG <sup>1)</sup> beschreef is dit meestal het geval in de laatste stadiën van amyloid, terwijl in den *beginne* nogal eens eene *verhoogde* doorgankelijkheid der nieren voor ureum voorkomt.

Geval 14.

*Diagnose.* *Tuberculosis pulmonum et peritonei. Amyloid van nieren, lever, milt, darmen.*

*M. R.* 21 j. Opgen. 23 Aug. 1913. Gestorven 14 October 1913.

<sup>1)</sup> L. KINDBERG, Thèse de Paris, 1913. Études sur le rein des tuberculeux.

Heeft in 1911 eene longontsteking doorgemaakt en is sedert dien blijven hoesten. Sedert eenige maanden heeft hij pijn in de buik, waarbij de laatste maanden diarrhoe. Is sterk achteruitgegaan. Geen eetlust; is vermagerd. Hoest heel weinig en geeft weinig sputum op.

Patient is een bleeke, magere jongen. Geen oedemen.

Pols 110 per min., klein en week. Respir. 24 per min.

*Thorax.* Ingevallen, vooral links. Links supra- en infraclaviculair tympanitische percussietoon. Hier ter plaatse en ook in den rechter top talrijke kleinblazige vochtige rhonchi.

*Buik* is opgezet. Pijnlijk bij druk. Geen vrij vocht aanwezig.

Geen peristaltiek te zien. Rectaal geene afwijkingen.

De urine is helder. S.g. 1007—1012. Hoeveelheid, den eersten tijd door de diarrhoe weinig, later 1500—1800 c. c., soms 3300—3600 c. c. Bevat zeer veel eiwit (maximum 12 ‰). Talrijke cylinders. Heeft geen koorts. Sputum (zeer weinig) bevat t.b.c. bacillen. Onder voortdurenden achteruitgang is patient overleden (14 October).

Bij sectie bleek te bestaan eene uitgebreide longtuberculose. In den linkertop eene caverne. Peritoneum sterk tuberculeus veranderd. Nieren, lever, milt en darmwand zijn amyloid gedegeneerd. Mikroskopisch beeld der nieren: Alle nierbuisjes der schors zijn sterk verwijd en met cylinders opgevuld. Het epitheel is laag. Vele cellen zijn korrelig gedegeneerd. De glomeruli zijn over het algemeen groot en vertoonen voor het meerendeel amyloïde degeneratie. Deze substantie komt ook in enkele vaatwanden en in de tunica propria van enkele buisjes voor. Het bindweefsel tusschen de buisjes is niet vermeerderd. Sporadisch komt een klein-cellig infiltraat voor. De wanden der groote vaten zijn niet verdikt.

Bloed }  
Urine } onderzoek, 1 September.

Watert in  $\frac{3}{4}$  uur 80 c. c. Ur.-conc. = 0.8 ‰.

$D = \frac{4}{3} \times 80 \times 24 \times 0.8 \text{ ‰} = 20.48 \text{ gr. ureum.}$

Ureumgehalte van het serum = 0.456 ‰.

$$K = \frac{0.456}{\sqrt{20.48 \times \frac{\sqrt{8}}{5}}} = 0.130.$$

NaCl-gehalte van het serum = 0.587 ‰.

Wij hebben hier te doen met eene uitgebreide amyloidose. Bij de sterke veranderingen, welke de nier te zien geeft, is het wel opmerkenswaardig, dat de doorgankelijkheid voor ureum slechts weinig gestoord is; dit blijkt uit de verhoogde constante en is in overeenstemming met hetgeen bij amyloid de regel schijnt te zijn.

Door de sterke diarrhoe was de NaCl-uitscheiding niet goed na te gaan.

## Geval 16.

*Diagnose. Art.-sklerose. Art.-skl. nephritis?*

*A. Ri. 68 j. Man.* Opname 11 Aug. Ontslagen 19 Aug. 1913.

Heeft eene week geleden eene apoplexie gehad, waardoor hij rechtszijdig is verlamd. Eenige maanden geleden heeft hij, volgens mededeeling van den medicus, eveneens eene apoplexie gehad. Patient is bij binnenkomst goed bij bewustzijn. Er bestaat eene sterke algemeene arteriosklerose. De 2<sup>e</sup> aortatoon is versterkt. Af en toe hoort men aan het hart extrasystolen. Geene oedemen. Pols onregelmatig. De urine is helder, Sg. 1008. Bevat een spoor eiwit. Hoeveelheid 1600 cc. per 24 uur. Hij laat echter 's nachts de urine nogal eens loopen.

Bloed }  
Urine } onderzoek 14 Augustus.

Watert ( $2 \times$  gecatheteriseerd) in 1 uur 16 cc. Ur.-conc. 1.64 %.

$$D = 24 \times 16 \times 1.64 \% = 6.3 \text{ gr. ureum.}$$

Het serum bevatte 636 mgr. ur. per L.

$$K = \frac{0.636}{6.3 \times \sqrt{\frac{16.4}{5}}} = 0.280.$$

Patient is einde Augustus in een ander ziekenhuis aan eene nieuwe apoplexie gestorven. Waarschijnlijk bestond hier arteriosklerose der niervaten, kenbaar aan het lage sg. der urine, de spoor eiwit, de geringe ureum-retentie met hooge constante. Volgens de indeeling van WIDAL lijdt deze patient aan een vorm van nephritis, waarbij de symptomen van hoogen bloedsdruk het ziektebeeld beheerschen. Symptomen van N-retentie waren er niet. Of er retinabloedingen bestonden, heb ik door het onverwachte vertrek van patient niet meer kunnen nagaan.

## Geval 17.

*Diagnose. Insuffic. aortae. Lues. Chronische nephritis met amyloid. Secundaire schrompelnier.*

*J. Ra., 41 j., schoenmaker.* Opgenomen 30 April 1912. Is sedert dien tijd in het ziekenhuis geweest, afwisselend op de psychiatrische en inwendige afdeling. Overleden 23 Januari 1913. Patiënt wordt opgenomen met klachten over benauwdheid, dikke beenen en slingeren bij het loopen. Heeft 14 jaar in Indië doorgebracht, vanwaar hij in 1910 is teruggekeerd. Hij heeft daar lues en gonorrhoe gehad. In 1903 is hij behandeld met eene smeerkuur. Heeft daarna steeds kwikpillen gebruikt. Klaagde echter steeds over een verlamd gevoel in de beenen, terwijl hij onzeker begon te loopen. Den laatsten tijd is zijn gezicht veel slechter geworden. Sedert anderhalf jaar last van dikke beenen. Urineert weinig en heeft steeds donkere urine. Heeft veel last van hoofdpijn en duizelingen.

Patient maakt van den beginne af een suffen, apathischen indruk. Antwoordt goed, maar langzaam. De voedingstoestand is vrij goed. Pupillen vertoonen eene maximale miosis en reageeren niet op licht. In April werd bij oogspiegelonderzoek in den fundus geene afwijking gevonden.

Respiratie, frequent, 28 per min. Aan de longen zijn hier en daar vochtige rhonchi te hooren.

*Hart* is vooral naar links, maar ook wat naar rechts vergroot. Het sternum geeft ter hoogte van de 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> intercost. ruimte eene gedempte percussietoon. Aan de aorta, in de 2<sup>e</sup> i.c.r. rechts is een diastolisch geruisch te hooren.

Er bestaat hydrothorax, ascites en sterk oedeem der onderste extremiteiten. Op het rechterbeen talrijke ulcera, waarschijnlijk van luetischen aard. De urine is heldergeel, S.G. 1014, bevat 10 % albumen (ESBACH). In het sediment enkele hyaline en gekorrelde cylinders. Reactie van WASSERMANN ++++.

*De diagnose* werd gesteld op insufficiëntie der aortakleppen, met verwijding der aorta, op luetischen bodem. Insufficiëntie van het rechter hart. Luetische nephritis, met waarschijnlijk amyloïde degeneratie der nieren.

Na zoutloos dieet en met hulp van digitalis en theocine verdwenen de oedemen en ascites. De lever bleek sterk vergroot te zijn en vast van consistentie, met enkele oneffenheden in het oppervlak. Ook de milt is percutorisch vergroot.

Bloedsdruk 190 mM. Hg. (RIVA-ROCCI). Vanaf 7 Mei krijgt hij joodkali. 17 Mei geraakte hij in een verwardheidstoestand, zoodat overbrenging naar de psych. afdeling noodzakelijk was.

Hier maakt hij eerst een toestand van verwardheid, daarna van volkomen stupor door. 18 Juli komt hij terug op de medische afd. Heeft steeds 5—13 % eiwit. Bloedsdruk 210 mM. Hg. Is zeer apathisch en suf. Langzamerhand komen ondanks de bedrust weer oedemen, die na digitalis wel weer teruggaan, maar niet geheel verdwijnen. De ascites wordt erger, de dyspnoe eveneens. 27 October werd aan den punt van het hart een galoprythmus geconstateerd. Bij oogspiegelonderzoek (prof. v. D. HOEVE) wordt in den rechter fundus een wit exsudaat, met nog enkele kleinere witte plekje's eromheen, gevonden, vlak bij de macula.

Bij doorlichten met Röntgenstralen ziet men een naar links en rechts vergroot hart met eene duidelijk verbreedde vaatsteel. De toestand blijft dezelfde tot 20 December. Alleen zijn de oedemen steeds toegenomen. Ook de linkeronderarm is oedemateus. Op dien datum raakt patiënt weer geheel in de war en gaat over naar de psychiatrische afdeling. Onder toenemend oedeem overlijdt hij.

*Bloedonderzoek.*

I. 21 Juni. Watert in 60 min. 61 cc. Conc. 1.01 %.

$$D = 24 \times 61 \times 1.01 \% = 14.79 \text{ gr. ureum.}$$

In het serum is 356 mgr. ureum per L.

$$K = \frac{0.356}{\sqrt{14.79 \times \frac{\sqrt{10.1}}{5}}} = 0.110.$$

II. 22 Aug. In 1 uur 25 cc. Conc. 1.73 %.

$$D = 24 \times 25 \times 1.73 \% = 10.38 \text{ gr. ureum.}$$

In het serum was 0.447 % ureum.

$$K = \frac{0.447}{\sqrt{10.38 \times \frac{\sqrt{17.3}}{5}}} = 0.152.$$

III. 31 October. In  $\frac{3}{4}$  uur 26 cc. Conc. 1.31 %.

$$D = \frac{4}{3} \times 26 \times 24 \times 1.31 \% = 10.9 \text{ gr. ureum.}$$

In het serum was 0.612 % ureum.

$$K = \frac{0.612}{\sqrt{10.9 \times \frac{\sqrt{13.1}}{5}}} = 0.220.$$

IV. 25 Nov. Ureumgehalte van het serum 744 mgr. per liter.  
Het keukenzoutgehalte van het serum bedroeg op deze data respectievelijk:

0.602, 0.605, 0.612 en 0.605 %.

Van uraemische verschijnselen is nooit iets bemerkt. Vooral in verband met het ureumgehalte van het serum moet de verwardheids-toestand en de stupor opgevat worden als eene psychose, waarschijnlijk ten gevolge van stuwung en oedeem der hersenen. Van belang is het *stijgend* ureumgehalte van het serum en het feit, dat reeds van den beginne af de constante van AMBARD verhoogd was.

Tegelijk met het vinden der retinitis albuminurica wordt ook het ureumgehalte van het bloed duidelijk verhoogd gevonden (744 mgr.) Zooals wij trouwens reeds vroeger zagen, gaan deze beide symptomen steeds hand aan hand.

Ook afgezien van het stijgend ureumgehalte van het bloed, was bij dezen patient reeds van den beginne af de prognose ongunstig te stellen, op grond van het klinisch onderzoek.

Ik meende dus, dat hier bestond eene luetische nephritis, welke NaCl-retentie (ook kenbaar aan het voortdurend verhoogd zijn van het NaCl-gehalte van het bloed) en oedemen tengevolge had. Waarschijnlijk berustten de oedemen voor een groot deel op insufficiëtie van het hart. De lues heeft amyloid veroorzaakt en de laatste maanden is hierbij nierschrompeling opgetreden met ureum-retentie. Er bestaat amyloid van de lever en van de milt.

Bij de sectie (23 Jan. '14) werd gevonden:

Hart sterk vergroot, zoowel naar links als naar rechts. Hartspier van de linker kamer sterk hypertrophisch. De aortakleppen zijn dun en flotteren goed. Op twee ervan zitten kleine verrucosee woekeringen. De mitraliskleppen zijn wat verdikt en geschrompeld. De aorta is over hare geheele lengte sterk atheromateus. Het aanvangsdeel is wat verwijd.

*Lever.* Vertoont aan den onderrand diepe intrekkingen, waardoor twee leverknobbels afgesnoerd worden. Makroskopisch geen amyloid. Typische stuwingslever. In de *milt* enkele witte, scherp omschreven plekjes, mikroskopisch amyloid.

*Nieren.* Zijn normaal van grootte. Kapsel met de oppervlakte vergroeid. De oppervlakte is rood van kleur, sterk gegranuleerd. Nergens diepe intrekkingen. Op doorsnede is eene scherpe grens tusschen schors en merg. De schors is bont-wit-grijs gespikkeld.

*Mikrosk.* De buisjes zijn zeer wijd. Epithelien der tubuli contorti op vele plaatsen korrelig gezwollen en vettig gedegeneerd. In het interstitieele weefsel vindt men verspreid lipoide substantie. De glomeruli verkeerden in alle mogelijke stadiën van atrophie. Sommige zijn normaal groot, andere hebben eene verdikte, gedeeltelijk hyaline kapsel. De vaatlissen in de glomeruli zijn, blijkens de reactie met gentiaanviolet, op zeer vele plaatsen amyloid gedegeneerd. Op de plaatsen der atrophische glomeruli zijn ook de buisjes zeer atrophisch en is het eindweefsel sterk vermeerderd. De vaatwanden zijn verdikt.

*Pathol.-anatom. diagnose:* *chronische parenchymateuse nephritis met amyloid.*

Dagelijksche NaCl- en ureum-uitscheiding waren bij dezen patient moeilijk na te gaan, omdat hij nog al eens de urine liet loopen. Bovendien at hij soms dagen lang bijna niet. Zijn verblijf op de medische afdeeling werd 2 maal onderbroken door overgaan naar de psychiatrische afdeeling.

Geval 18.<sup>1)</sup>

*Diagnose.* *Chronische interstitieele nephritis. Toenemende ureumretentie. Uraemie.*

*J. v. d. V., 45 j., Man.* Opgenomen 30 Sept. 1913. Ontslagen 30 Oct. 1913. Tweede maal opgenomen 30 Dec. 1913. Overleden 18 Febr. 1914.

Heeft al sedert 16 jaren klachten over hoofdpijnen, welke echter de laatste maanden veel erger zijn geworden. Deze komen in aanvallen, welke met braken gepaard gaan. Hij is daarbij zóó duizelig, dat hij zich moet vasthouden om niet te vallen. Hij kan den laatsten tijd minder goed zien en heeft daar vooral 's avonds

---

<sup>1)</sup> Deze patient behoort eigenlijk bij de eerste rubriek gevallen. Tijdens het schrijven van dit hoofdstuk was hij echter nog in leven.

last van. Heeft het laatste jaar veel last van oorsuizingen, die soms met een fluitend, gierend geluid gepaard gaan. <sup>1)</sup>

Heeft sinds enkele maanden last van hartkloppingen en een benauwd gevoel in de linker borststreek. Hij hoest een weinig, maar geeft niets op. De laatste weken zijn zijne enkels 's avonds wel eens dik. Ook zou zijn gelaat opgezet zijn. De eetlust is goed. Mictie en defaecatie zijn normaal. Heeft wat meer dorst dan vroeger. Geen misbruik van tabak of alcohol. Vroeger steeds gezond geweest. Op 16 jaar gonorrhoe gehad. Hij heeft bemerkt, dat de laatste twee jaren zijne handen en voeten soms plotseling wit en koud werden, waarbij hij eene prikkelende gewaarwording in de vingers had.

Patient is een flink gebouwde man. Voelt zich erg ziek, spreekt langzaam en maakt een wat suffen indruk.

Pols regelmatig, gespannen. Hart niet vergroot. Ictus duidelijk te voelen in de linker mamillairlijn. Sterk klappende 2e aortatoon.

Geen oedemen. De urine is lichtgeel van kleur, SG. 1005—1011. Bevat 1—2  $\frac{0}{100}$  eiwit. In het sediment vrij veel witte en enkele roode bloedlichaampjes. Zeer vele cylinders van alle soort. Reactie van Wassermann negatief.

Bij oogspiegel-onderzoek (PROF. v. D. HOEVE) ziet men beiderzijds eene hyperaemische papil, die niet scherp begrensd is. Rechts nasaal boven de papil eene streepvormige bloeding. Daarnaast enkele kleinere bloedinkjes. Ook links enkele oudere bloedinkjes. De vaten zijn wat geslingerd. Er is geene ontsteking te zien.

De bloedsdruk bedraagt 235 mM. Hg.

Gedurende de eerste dagen heeft patient hoofdpijn, voelt zich suf. Is misselijk, maar braakt niet. Hij krijgt een gemengd dieet met weinig zout. Zooals uit de dagelijksche bepalingen bleek, scheidde hij de eerste dagen 8—9 gr. NaCl uit. Daarna echter gedurende eenige dagen 11—17.5 gr., om daarna weer te dalen tot 7 gram. Waarschijnlijk hebben wij hier te maken met eene droge NaCl-retentie, zooals door AMBARD bij chronische nephritis is beschreven. Hij kreeg nauwkeurig dagelijks hetzelfde dieet. Ook de diurese en de ureum-uitscheiding stijgen die dagen. Dit kan niet hieraan liggen, dat hij meer eiwit met het voedsel kreeg, want hij had toen een vast dieet met slechts 50 gr. eiwit. Na verloop van anderhalf tot twee weken voelde hij zich veel beter en nam zijn eetlust toe. De laatste week kreeg hij gewone ziekenhuis-kost. De urine bevatte steeds 1—1  $\frac{1}{9}$   $\frac{0}{100}$  eiwit. In het sediment cylinders. De algemeene toestand verbeterde. Wel had hij nog enkele dagen, waarop hij hoofdpijn had en misselijk was. De hoofdpijnen gingen met phenacetine-caffeïne poeders meest snel beter.

<sup>1)</sup> Deze symptomen, zoo typisch voor de ziekte van Ménière, worden ook door DIEULAFOY (Manuel de pathologie interne, 1908, IIIe deel. blz. 71), als voorkomende bij chronische nephritis vermeld.

Bij zijn ontslag (30 October) was de toestand zeer goed te noemen. Vooral de goede eetlust was opmerkelijk.

Ureum- en NaCl-bepalingen in het bloed:

|             | Ureum-gehalte ‰ | NaCl-gehalte ‰ |
|-------------|-----------------|----------------|
| 1 October   | 1.04 gr.        | 0.618 gr.      |
| 27 "        | 1.21 "          | 0.616 "        |
| 20 December | 1.21 "          | 0.600 "        |

De bepaling op 20 Dec. geschiedde poliklinisch. Patient gevoelde zich toen weer wat minder goed. Klachten over hoofdpijn en misselijkheid.

Wij zien hier dus eene langzame stijging van het ureum-gehalte van het bloed. De prognose moet infaust gesteld worden en wel was een verloop der ziekte te verwachten, dat binnen eenige maanden tot den dood zou voeren.

De symptomen der N-retentie zijn duidelijk te herkennen. Na de voorgaande gevallen is het overbodig ze hier nog eens op te sommen.

30 Dec. werd patient om bovenvermelde klachten weer opgenomen.

Bij onderzoek blijkt, dat het hart nu duidelijk is vergroot. Ictus is verbreed te voelen in de 5e intercost. ruimte, 2 vingers buiten de mamillairlijn. 2e aortatoon sterk klinkend. Aan den punt hoort men af en toe eene verdubbeling van den tweeden toon.

Pols 60 per min., regelmatig, sterk gespannen. Bloedsdruk 230 mm. Hg. Er bestaan geen oedemen, geen ascites.

Urine bevat 2 ‰ eiwit. SG. 1010. Patient heeft polyurie (2000—2500 c.c. per 24 uur). Krijgt een N-arm dieet.

| Bloedonderzoek. | Ureum-gehalte ‰ | NaCl-gehalte ‰ |
|-----------------|-----------------|----------------|
| 4 Januari       | 2.05 gr.        | —              |
| 19 "            | 1.86 "          | 0.617 ‰.       |

22 Jan. Patient is altijd apathisch en wat suffig. Zegt bijna niets. Staat 's middags op. Voelt zich wel veel beter dan bij opname. Klaagt alleen over hoofdpijn en misselijkheid. De eetlust is goed.

Er bestaat nu beiderzijds eene uitgesproken *retinitis albuminurica*. Hij kan echter goed zien, alleen 's avonds schemert het hem voor de oogen.

Terwijl de toestand zoo ongeveer dezelfde bleef, kreeg hij 8 Februari plotseling hooge koorts, 39.5°. De keel zag wat rood door eene lichte angina. Den volgenden dag was aan de basis van het hart een schavend geruisch te hooren, dat voor een pericarditisch geruisch werd gehouden.

14 Februari klaagde hij over pijn in de rechter knie. Deze werd rood, zwol op en vertoonde fluctuatie. 16 Februari hieruit veel etter geaspireerd. 18 Febr. succombeerde patient. Had de laatste dagen steeds hooge koorts. Af en toe kon men lichte convulsies in de spieren van beide handen opmerken.

10 cc. van den etter werd met trichloor-azijnzuur onteiwit en met broomloog behandeld. Er ontstond eene hoeveelheid N<sub>2</sub>, overeenkomende met 4.5 Gr. ureum per liter. Ik had geene gelegenheid meer eene ureumbepaling van het serum te doen.

Bij de *sectie* werd gevonden: Sterke hypertróphie zoowel van linker als rechter hartkamer. Typische *primaire schrompelnieren*. Geen pericarditis. De oorzaak van het geruisch aan de basis van het hart werd niet gevonden.

Geval 19.

*Diagnose. Chronische schrompelnier op luetischen bodem. Retinitis albuminurica. N. 42 j. Man.* Opgenomen 3 Mei. Ontslagen 14 Mei 1913.

Is reeds geruimen tijd elders onder behandeling geweest voor eene cystopyelitis. Hij kreeg voor eenige weken plotseling hevige hoofdpijnen. Bij onderzoek bleek toen, dat de urine veel eiwit bevatte. Voor 5 weken kreeg hij plotseling gezichtsstoornissen. Hij werd bijna geheel blind. Heeft dien morgen eenige malen gebraakt. Na eenige dagen is het gezichtsvermogen weer teruggekomen. Met het linker oog ziet hij beter dan met het rechter. In zijn jeugd gonorrhoe doorgemaakt. Reactie v. WASSERMANN + + + +. Nooit oedemen gehad. Mictie en defaecatie normaal.

De pols is 80 per min., wat gespannen. Het vat is verdikt en geslingerd. Bloedsdruk bedraagt 240 mM. Hg. Na afnemen der manchette zijn talrijke miliaire haemorrhagien op den onderarm te zien. Bij oogspiegelonderzoek beiderzijds retinitis albuminurica, rechts meer dan links. Beiderzijdsche papillitis. In de retina kleine bloedinkjes. Visus beiderzijds  $\frac{6}{15}$ .

Het hart is iets naar links vergroot. 2<sup>e</sup> Aortatoon weinig versterkt. De urine bevat 3  $\frac{0}{100}$  eiwit, veel leucocyten en bacteriën. Het Sg. wisselt van 1010—1012, de hoeveelheid van 1450—2050.

Patient bleef slechts enkele dagen in het ziekenhuis. Hij ging 13 Mei naar huis en hem werd een N-vrij dieet voorgeschreven. Er werd geen specifieke therapie toegepast. In November 1913 is hij wederom enkele dagen opgenomen.

De toestand was veel verbeterd. Patient ziet er goed uit. Bij oogspiegelonderzoek zijn duidelijk atrophische plekken in de retina te zien en oude bloedingen. De papillen zijn onscherp begrensd. Bloedsdruk 245 mM. Hg.

De urine bevat 1.5  $\frac{0}{100}$  eiwit. In het sediment veel roode bloedlichaampjes en enkele witte. Zeer enkele cylinders. Sg. 1002. Per 24 uur watert hij 2800 c.c.

Hij heeft dagen, waarop hij misselijk is. Ook nog veel klachten van hoofdpijn. Voelt zich echter veel beter. De eetlust is slecht, heeft na het eten vaak braakneigingen. Is zeer gauw vermoeid. Wij zien dus het gewone beeld der N-retentie. Merkwaardig is de verbetering der retinitis en in verband daarmee van den visus. De hooge bloedsdruk heeft waarschijnlijk de bloedingen teweeggebracht, welke voor een groot deel geresorbeerd zijn.

*Ureumbepalingen in het bloed.*

12 Mei, 610 mgr. per liter.

1 November 663 mgr. per liter. K van AMBARD = 0.400.

Totale rest-N = 65 mgr. per 100 cc.

Wij zien dus eene retentie van ureum, die nog niet sterk is. Waarschijnlijk is de slechts geringe stijging toe te schrijven aan het voorgeschreven N-arm dieet. Hierop wijst tenmiste de zeer geringe concentratie van het ureum in de urine = 0.38 %. De hooge constante wijst er eveneens op, dat er eene sterke wanverhouding is ontstaan tusschen het ureumgehalte van het bloed en van de urine.

Dit geval behoort dus tot die, welke door WIDAL en WEILL zijn beschreven, waarbij het gelukt, door N-arm dieet het ureumgehalte in het bloed laag te houden. Dit gelukt in het algemeen, zoolang de ureum-retentie 1 gr. niet overschrijdt.<sup>1)</sup>

Dat er wel degelijk N-retentie plaats heeft, bewijst de hooge waarde der totale rest-N, 65 mgr. Wellicht is deze afhankelijk van retentie van intermediaire stofwisselingsproducten, dus niet van ureum.

De totale ureumuitscheiding bedroeg 12 Nov., bij eene urinehoeveelheid van 2850 cc. met eene concentr. 0.43 % = 11.4 gr., dus minder dan de helft van een normaal mensch.

Een deel der symptomen (hoofdpijnen, retina-bloedingen) moet waarschijnlijk wel aan den hoogen bloedsdruk worden toegeschreven.

De *prognose* is in dit geval door het optreden der retinitis infaust te stellen. Echter geloof ik, met het oog op de slechts langzaam stijgende ureum-retentie, dat de exitus niet binnen korten tijd te verwachten is.

Begin Februari kreeg ik nog een bericht van patient, dat hij het weer veel minder goed maakt. Het gezichtsvermogen is achteruitgegaan en de hoofdpijnen en braakneigingen zijn toegenomen. Hij heeft eenigen tijd geen dieet meer gehouden. Half Februari berichtte hij, dat de toestand weer wat verbeterd was.

Geval 21.

*Diagnose. Beginnende schrompelnier? Licht verhoogde bloedsdruk.*

*H. A. Zw., 28 jaar, man.*

Was altijd gezond tot voor een jaar. Is toen geopereerd voor appendicitis. Eenige maanden voor zijne opname (16 Sept. '13) begon hij zich niet goed te voelen. Had last van hevige duizelingen, zoodat hij moest gaan zitten. Werd gauw vermoeid en had steeds een vermoeid gevoel in de beenen. Soms wat hoofdpijn, nooit erg. Den laatsten tijd vermeerderd dorstgevoel. In de voorafgaande drie weken heeft hij aanvallen van een beklemd en benauwd gevoel in de hartstreek, gewoonlijk nadat hij eenigen tijd geloopt heeft. Na een tijdje rusten gaat dit weer voorbij.

Overigens geen klachten. Eetlust is goed. Defaecatie normaal.

<sup>1)</sup> WEILL, l'Azotémie, blz. 47.

Hij watert misschien wat vaker dan gewoonlijk, ook 's nachts eene enkele maal.

Geen neusbloedingen. Nooit dikke voeten gehad.

Bij onderzoek werden geen afwijkingen aan de organen gevonden. Fundus oculi normaal. De pols is wat gespannen, goed gevuld. Bloedsdruk (RIVA-ROCCI) 160 mM. Hg. Urine is helder. Hoeveelheid 1400 cc. SG. 1015. Ureum-gehalte 1.97 %. NaCl-gehalte 0.65 %. Per 24 uur scheidt hij dus uit 27.58 gr. ureum en 9.1 gr. NaCl.

De urine bevat voortdurend een spoor eiwit. In het sediment geen cylinders of leucocyten.

Patient voelt zich in het ziekenhuis gezond en wordt na 3 dagen ontslagen.

19 Sept. werd de coefficient van AMBARD bepaald.

Hij waterde in  $\frac{3}{4}$  u. 120 cc., SG. 1006. Ur.-conc. 0.5 %.

$$D = \frac{3}{4} \times 120 \times 24 \times 0.5 \% = 19.20 \text{ gr. ureum.}$$

Het serum bevatte 0.387 mgr. ureum.

$$K = \frac{0.387}{\sqrt{19.20 \times \frac{1.5}{5}}} = 0.130.$$

Er bestaat hier zeker eene lichte nieraandoening, kenbaar aan het beetje eiwit in de urine en den verhoogden bloedsdruk.

K is verhoogd. Ureumretentie is nog niet aanwezig. Dat K verhoogd is, komt voornamelijk door de geringe ureum-concentratie van het ureum in de urine. Waarom deze zoo laag is dien morgen, terwijl op andere dagen de ureumconcentratie  $\pm 2\%$  bedroeg, weet ik niet. Over de waarde van de bepaling van de constante van AMBARD is in dit geval moeilijk te oordeelen. Daarvoor zouden wij het verder verloop der ziekte moeten kennen.

Geval 22.

*Diagnose. Arteriosklerotische nephritis. Arteriosklerosis cordis. Emphyseem.*

H. He. 57 jaar, man. Opgenomen 11 September 1913. Ontslagen 24 Dec. '13.

Heeft al sinds jaren klachten over hoesten en opgeven.

De laatste maanden heeft hij bij de geringste bezigheid last van kortademigheid. Als hij zijn werk verricht krijgt hij hartkloppingen. Heeft den laatsten tijd ergen dorst. De eetlust is zeer slecht. Patient moet vaak en in kleine hoeveelheden wateren. De urine is steeds erg licht van kleur. Sedert twee maanden heeft hij dikke beenen. Zijn geheele leven heeft hij met de longen gesukkeld. Heeft twee maal longontsteking gehad en hoest steeds.

Patient is een flink gebouwde man. Bij binnenkomst erg dyspnoeisch (30 resp. per min.). Moet veel hoesten.

Aan onderbenen, bovenbenen en scrotum bestaan oedemen.

De pols is gespannen. Het vat is duidelijk verdikt en geslingerd.

In de art. brachialis voelt men hier en daar kalkplaatjes.

Bloedsdruk 150 mM. Hg. De hartdemping is klein. De harttonen zijn zwak. Er bestaat een duidelijk emphyseem, zoodat het hart voor het grootste deel door longweefsel is bedekt. De longranden staan laag. Bij auscultatie links en rechts achter onder vochtige rhonchi. Lang en scherp expirium. Aan de rechter heup zijn enkele tuberculeuse fistels, die wat etter afscheiden en al tientallen jaren bestaan.

De urine is helder Sg. 1008—1010. Bevat spoor eiwit. In het sediment enkele witte bloedlichaampjes. Geen cylinders.

Onder zoutloos dieet en digitalis gebruik verdwijnen de oedemen. Patient voelt zich veel beter. Heeft af en toe diarrhoe. Het hoesten blijft bestaan, maar de dyspnoe is verdwenen. Gedurende zijn geheele verblijf hier heeft hij aanvallen van erg hoesten, waarbij hij zeer veel muco-sereus sputum opgeeft, soms in korten tijd een glas vol. Bij het hoesten braakt hij nogal eens.

In het verder verloop blijven het emphyseem en de bronchitis dezelfde.

Eetlust vrij goed, geen hoofdpijnen of misselijkheid.

Bij oogspiegelonderzoek (PROF. v. D. HOEVE) vindt men beiderzijds eene bleeke papil, die aan den temporalen kant atrophisch uitziet. Naast de papil rechts eene atrophische witte plek.

| Bloedonderzoek. | Ur. in het serum ‰. | NaCl. in het serum ‰. | K.    |
|-----------------|---------------------|-----------------------|-------|
| 19 September    | 0.805 gr.           | 0.628 gr.             | 0.206 |
| 20 October      | 1.05 "              | 0.599 "               | 0.230 |
| 29 October      | 0.904 "             | 0.585 "               | —     |
| 25 November     | 0.915 "             | 0.588 "               | —     |
| 19 Januari      | 0.767 "             | — "                   | 0.180 |

Wij hebben hier dus te doen met eene algemeene arteriosklerose, in het bijzonder van het hart en van de nieren.

Deze laatste geeft aanleiding tot eene langzaam verloopende arteriosklerotische schrompelnier. Er bestaat ureumretentie, maar deze blijft ongeveer op dezelfde hoogte. Duidelijke symptomen ervan vertoont patient niet. In overeenstemming met het constant blijven van het ureum gehalte in het bloed, is ook de algemeene toestand bevredigend. De meeste last heeft patient van zijn hart en zijn emphyseem.

De atropische witte plekken in de retina zijn waarschijnlijk van oude bloedinkjes afkomstig.

Bij ontslag (24 Dec.) voelt patient zich, behalve de klachten over het hoesten, vrij goed.

Geval 23.

*Diagnose. Arteriosklerose. Arteriosklerotische schrompelnier.*

H. Roe, 69 j., Man. Ingekomen 30 Sept. 1913. Ontslagen 14 Oct. 1913.

Klaagt sinds eenige weken over pijn in de linker borst. De pijn komt in aanvallen op, straalt uit naar den rug en in den linker

arm. Hij is daarbij niet benauwd. Heeft pijn bij het wateren, moet dikwijls en in kleine hoeveelheden wateren sedert eenige maanden. Is den laatsten tijd zeer dorstig geworden. Weinig eetlust, zou erg vermagerd zijn. Slaapt goed. Geen hoofdpijnen. Geen misbruik van alcohol of tabak. Heeft in zijne jeugd eene gonorrhoe gehad.

Patiënt is een magere man. Voelt zich op het oogenblik niet ziek. Rood opgezet gelaat met talrijke venektasiën.

*Pol*s goed gevuld, onregelmatig (soms blijft de polsslag weg), duidelijk gespannen. De wand van de arteria brachialis en radialis is verdikt en het vat geslingerd. Heeft sterk geslingerde arteriae temporales. Sterk pulseerende art. carotid. Bloedsdruk 160 mM. Hg.

Aan hart en longen geene afwijkingen. De 2e aortatoon klinkt luider dan de 2e pulmonaalttoon. Buikorganen vertoonen geen afwijkingen.

*Urine* helder, bevat 1 ‰ eiwit. Sg. 1015. Hoeveelheid 1300—1800 per 24 uur. Krijgt gewone ziekenhuiskost.

In het sediment nog al wat witte bloedlichaampjes en in ieder gezichtsveld één of twee hyaline cylinders. Ook een enkele gekorrelde cylinder.

Patiënt voelt zich hier heel goed. Heeft geen klachten. Bij ontslag steeds eiwit in de urine, maar veel minder dan bij binnenkomst (niet te meten v. ESBACH).

Bloed } onderzoek.  
Urine }

25 September. Watert in  $\frac{3}{4}$  uur 68 cc. Ur.conc = 1.23 ‰.

$D = \frac{4}{3} \times 68 \times 24 \times 1.23 \text{ ‰} = 26.76 \text{ gr.}$

Het serum bevat 411 mgr. per liter.

$$K = \frac{0.441}{\sqrt{26.76 \times \frac{12.3}{5}}} = 0.102$$

13 October.

$D = \frac{4}{3} \times 65 \times 24 \times 2.39 \text{ ‰} = 49.71 \text{ gr.}$

Het serum bevat 848 mgr. ur per liter.

$$K = \frac{0.848}{\sqrt{49.71 \times \frac{23.9}{5}}} = 0.120$$

Er bestaat dus eene lichte ureum-retentie, waarschijnlijk afhankelijk van een arteriosklerotisch nierproces. Verdere mededeelingen over dezen patiënt heb ik niet kunnen bekomen. De dagelijksche ureum- en NaCl-uitscheiding waren geheel normaal. Symptomen van ureum-retentie waren niet aanwezig.

Geval 24.

*Diagnose.* Chronische parenchymateuse nephritis. NaCl-retentie.

H. Roo, 18 j. Man. Opgenomen 25 Aug. Ontslagen 20 Oct. 1913.

Is half April naar den dokter gegaan, omdat hij sedert enkele

weken een uitslag had op den linker handrug. De huid was daar ter plaatse rood, met gele puntjes bedekt en jeukte. Er was eene afscheiding van geel vocht, dat op etter geleek. Onder zalfverband is dit genezen. Hij heeft ook op het voorhoofd zoo'n uitslag gehad. Begin Juni bemerkte hij, dat zijn gelaat zoo dik werd en dat vooral de oogleden gezwollen waren. De medicus constateerde oedeem daar ter plaatse en vond eiwit in de urine ( $\pm 12\%$  ESBACH). Gebruikte toen gedurende vier weken alleen melk. Voelde zich geheel gezond. Tot voor drie weken had hij geene klachten. Is daarna echter sterk achteruit gegaan, bleek en mager geworden. Het wateren was vroeger normaal, maar den laatsten tijd kreeg hij pijn bij het urineeren, moest zeer dikwijls wateren en telkens slechts kleine hoeveelheden. Heeft nooit bloed bij het water gezien.

Voor 14 dagen bemerkte hij, dat het linkerbeen dik werd. Na eenigen tijd werd ook de rechtersoet dik, maar lang niet zoo erg. Hij kreeg daarbij pijnen door het geheele linkerbeen. De laatste dagen had hij thuis diarrhoe. Geene koude rillingen gehad. Hij heeft thuis vrij erge neusbloedingen gehad. De eetlust was vrij goed.

Patiënt ziet er bij opname slecht uit. Bleek en erg vermagerd. Voelt zich echter niet ziek, klaagt alleen over pijn in het linkerbeen. Geene lymphklierzwellingen. Er bestaat een licht oedeem van den rechter voet en op de rechter tibia. Het linkerbeen is in zijn geheel sterk oedemateus verdikt. Het oedeem gaat over op de linker buikhelft en zelfs op de huid van den thorax. De rechter buikhelft is vrij van oedeem. Uitwendige genitaliën sterk oedemateus. Bij palpatie geeft hij pijn aan bij druk op de linker vena femoralis. Er bestaat blijkbaar eene thrombose daar ter plaatse.

Aan hart en longen geene afwijkingen. Buikorganen normaal. De onderste leverrand is te palpeeren. Milt percutorisch wat vergroot.

- *Urine* is bruingeel van kleur. Bevat 17 % eiwit en veel urobiline. Sg. 1010—1015. Hoeveelheid zeer wisselend van 900—3500 cc. In het sediment talrijke gekorrelde cylinders. Vrij veel roode en witte bloedlichaampjes. Geen tuberkelbacillen gevonden. De lichaamstemp. bedraagt bij binnenkomst 38.5, daalt langzamerhand en is vanaf 2 September normaal.

Er bestaat dus een subacute nephritis met oedemen, eene thrombose der vena femoralis sinistra, koorts, neusbloedingen en diarrhoe. Misschien is de nephritis opgetreden in aansluiting aan een geïnfecteerd ekzeem (?) van de hand.

Over het verloop slechts het volgende: Patient krijgt een gemengd dieet, onder weglating van moeilijk verteerbare en prikkelende spijzen. Langzamerhand verdwijnt de koorts. De oedemen vermindere, eerst aan het rechterbeen, later aan het linkerbeen. Patient heeft absoluut geene klachten. 26 Sept. staat hij op en gevoelt zich best. Van den eersten tot den 18<sup>en</sup> September watert hij groote hoeveel-

heden (2500—3500 cc. per dag), daarna neemt de hoeveelheid af tot op het normale (1600—1800 cc.). Vanaf 18 Sept. krijgt hij gedurende 14 dagen zoutloos dieet.

In deze periode steeg de dagelijksche NaCl-uitscheiding, welke in den beginne slechts 3—8 gr. bedroeg, tot 23—30 gr. per dag. Dit daalde later tot 10—19 gr. NaCl per 24 uur. Bij het zoutloos dieet bedroeg de uitscheiding  $\pm$  3—5 gr. daags. Tegelijk met de uitscheiding van deze groote hoeveelheden NaCl. verdwenen de oedemen.

Het lichaamsgewicht steeg na het zoutloos dieet van 60—65.4 kg. Wel een bewijs, dat hij alle oedemen uitgewaterd heeft en de voedingstoestand goed vooruitging.

Het eiwitgehalte, bij binnenkomst 17 ‰, daalde tot op 1.5 ‰ (12 Sept.). Ging echter de laatste weken weer langzamerhand naar boven, zoodat het bij vertrek 6 ‰ bedroeg. Dit is echter een goed voorbeeld om aan te toonen, dat men zoo weinig heeft aan een eitwitgehalte, uitgedrukt pro mille. Want berekent men het aantal grammen eiwit, dat per dag werd uitgescheiden, dan schommelde dit steeds tusschen 3.5 en 9.5 gr., en bleef ongeveer constant.

11 December kreeg ik een bericht van den behandelenden medicus dat patient het zeer goed maakt. Heeft geen oedemen. Geen enkel symptoom van uraemie. Lever en milt zijn niet vergroot. Geen diarrhoe. In de urine steeds vrij groote hoeveelheid eiwit.

Bloed }  
Urine } onderzoek.

1 September. Watert in 50 min. 38 cc. Ur.conc. = 0.97 ‰.

$$D = \frac{60}{50} \times 38 \times 24 \times 0.97 \text{ ‰} = 10.6 \text{ gr. ureum.}$$

In het serum was 456 mgr. ureum per liter.

$$K = \frac{0.456}{\sqrt{10.6 \times \frac{19.7}{5}}} = 0.170.$$

Het keukenzoutgehalte van het serum bedroeg 0.628 ‰.

13 September. In 1 uur 92 cc. Ur.conc. = 0.99 ‰.

$$D = 24 \times 92 \times 0.99 \text{ ‰} = 21.86 \text{ gr. ureum.}$$

In het serum was 464 mgr. ureum per liter.

$$K = \frac{0.464}{\sqrt{21.86 \times \frac{19.9}{5}}} = 0.125.$$

Het keukenzoutgehalte van het serum bedroeg 0.593 ‰.

Er bestaat dus geene ureum-retentie. Wel is de doorlaatbaarheid voor het ureum gestoord, getuige de beide hooge constanten. Ook deze functie is echter na verloop van tijd verbeterd, want de tweede is

belangrijk lager dan de eerste. Opmerkelijk is het hooge NaCl-gehalte van het serum op 1 Sept.

Wij hebben hier dus te doen met eene typische parenchymateuse nephritis met NaCl-retentie en oedemen, waarbij de ureum-uitscheiding licht gestoord is.

Geval 25.

*Diagnose. Chronische parenchymateuse nephritis.*

*G. Ad. vr. 9 jaar.* Ingek. 31 Mei 1913. Ontslagen 7 Juli 1913.

Dit is een typisch geval van nephritis met oedemen en NaCl-retentie.

4 dagen vóór de opname kreeg het kind plotseling pijn in de buik en braakte eenige malen. De pijn schijnt heel erg geweest te zijn en bleef dagen lang bestaan. Deze is van zelf weer verdwenen. Zij vertelt dat zij (door de pijn?) moeite had om te wateren. Tegelijkertijd klaagde zij ook over pijnen in den rug. De moeder vertelt, dat de laatste dagen het gezicht dik is geworden.

Bij opname is de voedingtoestand goed. Het gelaat is rood van kleur, sterk gezwollen, vooral onder de oogleden, zoodat er bijna geene ooglidspleet meer te zien is. *Overigens nergens oedemen.* Aan de overige organen geene afwijkingen.

Rechts in de hals eene gezwollen lymphklier. Temp. 40.1. In de keel geene afwijkingen.

*Urine.* Wat troebel. Bevat  $1\frac{3}{4}$  ‰ eiwit. Sg. 1012. Sediment: veel witte en roode bloedlichaampjes. Enkele gekorrelde en hyaline cylinders.

Onder zoutloos dieet gaat het oedeem geheel terug, en daalt het lichaamsgewicht van 26 K.G. tot 22 K.G. (9 Juni).

De eerste 6 dagen scheidt zij te zamen 20.91 gr. NaCl. uit. (2—9 Juni). De 6 volgende dagen (bij gelijk blijvend dieet) te zamen 11.39 gr. Op 20 Juni werd 10 gr. NaCl. aan het eten toegevoegd, dat door verhooging der concentratie in de urine in 3—4 dagen werd uitgescheiden, zonder gewichtsvermeerdering of optreden van oedemen.

Het eiwitgehalte daalt tot  $\frac{1}{4}$  ‰. In de urine *blijven* echter enkele roode en witte bloedlichaampjes. De temp. is na 3 dagen normaal geworden. Bij ontslag (7 Juli) bedroeg het lichaamsgewicht 27 K.G. (geen oedemen). Algemeene toestand uitstekend.

*Bloedonderzoek, 25 Juni.* Watert in 60 min. 29 c.c. Ur.conc. 2.19 ‰.

$D = 24 \times 29 \times 2.19 \text{ ‰} = 15.24 \text{ gr.}$

Het serum bevat 378 mgr. ur. per L.

$$K = \frac{0.378}{\sqrt{15.24 \times \frac{\sqrt{21.9}}{5}}} = 0.092.$$

NaCl. gehalte van het serum = 0.579 ‰.

De doorgankelijkheid der nier is dus alleen gestoord geweest voor het NaCl. en is normaal voor ureum.

## Geval 26.

*Diagnose. Chronische nephritis na scarlatina.*

A. Bi, oud 7 jaar, vr. Ingek. 21 Juni 1913. Ontslagen 20 Juli 1913.

Heeft in 1909 roodvonk gehad en in aansluiting hieraan eene nephritis doorgemaakt. De scarlatina is ontstaan, nadat het kind eene brandwonde had gekregen en heeft zich vandaar verbreed. Daar steeds eiwit in de urine bleef, is zij na 10 maanden nog eens in het ziekenhuis verpleegd. Is toen na 2 maanden ontslagen, steeds met 3‰ eiwit in de urine.

Het kind wordt nu weer opgenomen, omdat het de laatste weken weer minder goed is. Is wat gauw vermoeid, heeft geen eetlust. Patiënt is een bleek, tenger gebouwd kind. Heeft op het oogenblik geene klachten. Er zijn geene oedemen aanwezig.

Bloedsdruk 95 mm. Hg.

Aan hart, longen en buikorganen geene afwijkingen.

De urine is helder, bevat 3‰ eiwit. In het sediment vele gekorrelde en hyaline cylinders, enkele roode en witte bloedlichaampjes. S.G. 1019.

Eerst kreeg zij melk-dieet, later pap-dieet en daarna gemengd dieet. Hierbij neemt de diurese toe en daalt het S.G. tot op 1012, maar het eiwit verandert slechts weinig.

Alleen de algemeene toestand is bij het ontslag verbeterd (20 Juli).

*Bloedonderzoek.*

Watert in 50 min. 50 cM. Ur.conc. 1.25 ‰.

$$D = \frac{60}{50} \times 50 \times 24 \times 1.25 \text{ ‰} = 18 \text{ gr.}$$

Ureum-gehalte van het serum = 303 mgr. per L.

$$K = \frac{0.303}{\sqrt{18 \times \frac{12.5}{5}}} = 0.084.$$

Er bestaat hier eene chronische parenchymateuse nephritis na roodvonk. Oedemen zijn, voorzoover ik te weten kon komen, nooit opgetreden. De ureumfunctie der nieren is normaal. Misschien behoort deze vorm tot de „néphrites albumineuses simples” van CASTAIGNE, die, behalve de albuminurie, eigenlijk geene symptomen geven.

## Geval 27.

*Diagnose. Parenchymateuse nephritis (Amyloid?). Tuberc. pulmonum. T.b.c. of amyl. intest.*

B. de Vr., vr., 26 j., ongehuwd. Ingekomen 23 Mei 1913. Ontslagen 12 Juli 1913.

Heeft sinds 5 weken bemerkt, dat zij 's avonds dikke beenen had. Voelde zich vermoeid, klaagde over hoofdpijn. Drie weken geleden is het gelaat opgezet geworden. Heeft te bed gelegen en melk gebruikt. Af en toe heeft zij krampachtige pijnen in de buik, soms

gepaard met diarrhoe. Op 12-jarigen leeftijd eene pleuritis gehad. Hoest niet. Sedert 4 maanden geene menstruatie meer.

Patiënte is een tenger gebouwd persoon. Gelaat bol-bleek, vooral opgezet onder de oogleden. Slijmvliezen anaemisch. Aan de hals talrijke kleine gezwollen lymphklierjes. Oedemen aan voeten en onderbenen.

Bij auscultatie der longen in beide toppen kleinblazige vochtige rhonchi. Links achter onder gedempte percussietoon met verzwakt ademgeluid. Aan het hart geene afwijkingen.

Buik is opgezet, echter niet drukpijnlijk. Geen peristaltiek te zien. Milt en lever niet te palpeeren. Geen vrij vocht in de buik.

Urine bevat 7—15‰ eiwit. Sg. 1010—1015. Hoeveelheid niet op te geven, daar met de diarrhoe telkens urine verloren gaat. In het sediment vrij veel cylinders en enkele leucocyten. Nooit tuberkelbacillen gevonden. Evenmin in de ontlasting. Patiënte heeft koorts, van een onregelmatig intermitterend type, 's middags 4 uur tusschen de 38—39°. Na pyramidon-gebruik daalt deze. Bij rust en zoutloos dieet verdwijnen de oedemen geheel. Het lichaams-gewicht neemt af van 45.1 K.G. tot 42.3 K.G. De toestand gaat goed vooruit, de diarrhoe wordt beter. Alleen het hooge eiwitgehalte in de urine en de anaemie blijven bestaan.

Er bestaat hier eene *chronische parenchymateuse nephritis*, waarschijnlijk wel op *tuberculeusen* bodem. Wellicht met eene *amyloïde degeneratie* der nieren.

Bloed }  
Urine } onderzoek 20 Juni.

Watert in 1 uur 30 cc. Ur.conc. = 1.69 %.

$D = 24 \times 30 \times 1.69 \% = 12.17 \text{ gr.}$

In het serum is 169 mgr. ur. per liter.

$$K = \frac{0.169}{\sqrt{12.17 \times \frac{\sqrt{16.9}}{5}}} = 0.053.$$

De coëfficiënt van AMBARD is lager dan normaal. Dit schijnt bij parenchymateuse nephritis eene enkele maal meer voor te komen (AMBARD en MORENO). Misschien ook wijst dit op eene beginnende amyloïde degeneratie der nier. Door RIST en LÉON—KINDBERG werd in 8 gevallen van beginnend amyloid door tuberculose eene lage constante gevonden, van 0.026 tot 0.051.<sup>1)</sup>

Later vertoonde patiënte zich nog eene enkele maal op de polikliniek. Haar toestand was steeds dezelfde. Had altijd klachten over diarrhee. Half December is zij gestorven, zonder dat ik nadere bijzonderheden over het verdere verloop kon te weten komen.

<sup>1)</sup> Journal d'Urologie, Deel III No. 5, 15 Mei 1913, blz. 561.

## Geval 28.

*Diagnose. Lichte nephritis.*

*J. I., 21 j., Vr.* Ingek. 19 Juli 1913. Ontslagen 8 Aug. 1913.

Heeft sedert eenige weken last van pijnen onder in den rug. De vorige week had zij hoofdpijnen. Slechte eetlust. Defaecatie traag. Zou wat meer wateren dan vroeger.

Den laatsten tijd is zij wel eens misselijk en heeft eene enkele maal gebrakt. Geene dikke voeten gehad. Patiente verkeert in goeden voedingstoestand. Geene oedemen. Aan hart, longen of buikorganen geene afwijkingen. Fundus oc. normaal.

*Urine* helder, S.G. 1006, bevat 1 ‰ eiwit.

In het sediment enkele witte en roode bloedlichaampjes.

Enkele spaarzame cylinders.

Na melk- en papdieet, later zoutloos gemengd dieet, daalt het eiwitgehalte. Bij ontslag, 7 Aug., zijn nog slechts sporen eiwit te vinden. Zeer enkele cylinders. Bloedsdruk 120 mm. Hg.

15 gr. NaCl aan het eten toegevoegd, wordt goed uitgescheiden, zonder toename van gewicht of optreden van oedemen.

*Bloedonderzoek.*

Watert in 90 min. 360 c. c. Ureumgehalte 0.71 ‰.

$$D = \frac{60}{90} \times 24 \times 360 \times 0.70 \text{ ‰} = 40.90 \text{ gr.}$$

Het serum bevat 466 mgr. Ur. per liter.

$$K = \frac{0.466}{\sqrt{40.9 \times \frac{17.1}{5}}} = 0.100$$

NaCl-gehalte van het serum = 0.589 ‰.

Ook in dit geval is het eenige symptoom de albuminurie.

Zoowel de NaCl- als de ureum-uitscheiding zijn normaal. De constante is wat hoog, maar in aanmerking genomen de fouten, die deze methode aankleven, nog normaal te noemen.

## Geval 29.

*Diagnose. Beginnende chronische nephritis.*

*D. Ko., 27 j., smid.* Opgen. 29 Sept. 1913. Ontslagen 7 Oct. '13.

Klaagt sinds een jaar over moeheid in de beenen. Sedert eenige maanden klaagt hij verder over een drukkend pijnlijk gevoel in de borst. Hij is eene maand geleden daarom naar den dokter gegaan, die eiwit (1 ‰) in de urine vond. Is vroeger altijd goed gezond geweest. Alleen heeft hij wel eens last van hoofdpijnen. Voor een week of negen heeft hij eenige malen gebrakt, na dien tijd nooit meer.

Nooit dikke voeten of opgezet gelaat gehad. Den laatsten tijd is hij sterk in gewicht toegenomen. Eetlust goed.

Patient is een flink gebouwde man, die zich geheel gezond gevoelt. Geen oedemen. Er bestaat eene te groote hoeveelheid onderhuids vetweefsel. Bloedsdruk 150 mm. Hg.

*Hart.* 2e aortatoon iets klappend. Overigens geen afwijkingen.

*Longen.* Rechts in de flank bevindt zich eene demping, waarboven verzwakt ademgeluid (oude pleuritis?).

*Urine* helder. Bevat vrij wat gekorrelde en hyaline cylinders. Eiwitgehalte 1 ‰. Er bestaat geene keukenzout-retentie. Hij scheidt dagelijks 29—40 gr. ureum uit. Fundus oc. is normaal.

Na zoutloos dieet daalt het gewicht met 1.3 KG., om echter na eenige dagen weer te stijgen met 0.8 KG.

*Bloedonderzoek.*

In  $\frac{3}{4}$  uur 60 cc. urine. Ur.conc. = 2.49 ‰.

$$D = \frac{4}{5} \times 60 \times 24 \times 2.49 \text{ ‰} = 47.81 \text{ gr. ureum.}$$

Het serum bevat 580 mgr. Ur. per liter.

$$K = \frac{0.580}{\sqrt{47.81 \times \frac{V 24.9}{5}}} = 0.084.$$

De ureum-doorgankelijkheid is dus geheel normaal.

0.580 gr. per L. is wat hoog, maar toch nog als normaal te beschouwen, vooral bij iemand, die steeds buitengewoon veel eet, zooals deze patient. Dit was ook hieraan merkbaar, dat hij per 24 uur soms 45 gr. ureum uitscheidde, met eene concentratie in de urine van 3 ‰.

*Geval 30.*

*Diagnose.* *Acute haemorrhagische nephritis.*

*G. Kre. 15 jaar, man.* Opgenomen 23 Juni 1913. Ontslagen 5 September 1913.

Was tot voor 14 dagen geheel gezond. Vele jaren geleden is hij ernstig ziek geweest. Wat hem toen gescheeld heeft, weet hij niet. Kreeg voor twee weken eene angina met slikbezwaren. Is zijn werk echter blijven doen. Kortom tijd daarna voelde hij zich moe en zwak. Hij moest vele malen daags en 's nachts wateren. De urine was donker gekleurd (sedert  $\pm$  10 dagen).

Als hij eenigen tijd zit, heeft hij pijnen onder in den rug.

Hij hoest de laatste dagen wat en voelt zich 's avonds rillerig.

Af en toe heeft hij hoofdpijn. Heeft geen eetlust. Defaecatie normaal. Is de laatste twee weken vermagerd. De voeten zijn 's avonds wel eens wat dik.

Patient is een magere jongen. Slijmvliezen anaemisch.

Onder de oogleden en aan den rechter enkel wat oedeem.

Aan de hals lichte klierzwellingen, vooral links.

Pols 92 per min., regelmatig. Respir. 20 per min. Temp. 36.8°.

*Longen.* Rechterside klinkt wat korter dan linker. Daar ter plaatse enkele vochtige rhonchi. Overigens geene afwijkingen aan hart en longen.

*Buik.* Beiderzijds in de flanken drukpijnlijk, ter hoogte van de nierstreek.

Bloedsdruk 128 m.M. Hg.

*Urine.* Heeft de typisch groen-bruine kleur van acute nephritis-urine. SG. 1010. Bevat 9 ‰ eiwit. In het sediment vele roode bloedlichaampjes, enkele witte. Tripelphosphaatkristallen. Geene cylinders.

Krijgt absoluut melkdieet. Uit de ziekte-geschiedenis haal ik verder dit aan:

Af en toe braakt patient. De urine blijft steeds sterk bloedhoudend.

Eiwit-gehalte daalt tot 2 ‰ (12 Juli), later tot  $\frac{1}{4}$  ‰ en nog minder (in den loop v. d. maand Augustus). Langzamerhand neemt ook het bloed-gehalte van de urine af, hoewel mikroskopisch in het sediment steeds vrij veel roode bloedlichaampjes zijn te vinden. Bij het ontslag (5 Sept.) is de urine helder, bevat  $\frac{1}{4}$  albumen, een weinig bloed in het sediment.

Algemeene toestand enorm verbeterd. Gewicht gestegen van 37.9 K.G. tot 45.5 K.G. Geene oedemen. Voelt zich geheel gezond.

Bloedsdruk bij ontslag 133 m.M. Hg. Geene harthypertrophie. Fundus oc. normaal. De urine-hoeveelheid is gestegen van 600—800 c.c. bij binnenkomst, tot 1300—1700 cc. SG. 1010—1015.

Bij hem werd  $2 \times$  het bloed onderzocht.

22 Juli. Eiwit-gehalte nog 1 ‰. De urine bevat veel bloed.

I. Watert in 60 min. 25 c.c. urine. Ur. conc. 1.02 ‰.

$$D = 24 \times 25 \times 1.02 \text{ ‰} = 6.12 \text{ gr.}$$

In het serum is 803 mgr. ur. per liter.

$$K = \frac{0.803}{\sqrt{6.12 \times \frac{\sqrt{10.2}}{5}}} = 0.400.$$

NaCl-gehalte van het serum = 0.612 ‰.

II. 30 Aug. Albumen  $\frac{1}{2}$  ‰. Urine helder. In het sediment roode bld.lich.

Watert in  $\frac{3}{4}$  uur 80 c.c. Ur. conc. 0.8 ‰.

$$D = \frac{4}{3} \times 80 \times 0.8 \text{ ‰} = 20.48 \text{ gr. ureum.}$$

Het serum bevat 456 mgr. ur. per L.

$$K = \frac{0.456}{\sqrt{20.48 \times \frac{\sqrt{8}}{5}}} = 0.130.$$

Wij zien dus, dat D, Ur. v. h. serum en K gedaald zijn in overeenstemming met de belangrijke verbetering van het geheele nier-proces. Bestond eerst eene duidelijke ureum-retentie (0.803 gr.), naderhand is het ureum-gehalte van het bloed normaal geworden (0.456 gr.). Ook in overeenstemming met het nog *niet geheel ver-*

dwenen zijn van eiwit en bloed uit de urine, is de nog steeds bestaande verhooging der ureum-constante (0.130) bij het ontslag.

G e v a l 31.

*Diagnose. Chronische haemorrhagische nephritis.*

*G Re., 25 j. Smid.* Opgenomen 11 Juni '13. Ontslagen 3 Juli 1913. Heeft in zijne jeugd diphtherie en mazelen gehad. Geen roodvonk.

Vijf jaar geleden, toen hij uit dienst kwam, heeft hij een korten tijd bloed bij het water gezien. Heeft toen een gonorrhoeische urethritis doorgemaakt. Nu klaagt hij sedert eene week over erge hoofdpijnen. Daarbij pijnen in den rug en in de zijde.

Eetlust goed. Defaecatie normaal. Bij het wateren heeft hij soms wat pijn tegen het einde der urineloozing.

Patient is een flink gebouwde man. Voelt zich op het oogenblik van opname niet ziek.

Aan hart, longen en buikorganen geene afwijkingen. Fundus oc. normaal. De urine is troebel, geel van kleur. S.G. 1012—1014. Hij watert per 24 uur 1600—2700 cc. Dagelijksche NaCl-uitscheiding tijdens het melkdieet 7 gr. per dag, later bij gewone ziekenhuiskost 11—16 gr. Er bestaat geene NaCl-retentie. Ureumuitscheiding per dag 20—30 gr. In het sediment vele roode bloedlichaampjes, enkele gekorrelde cylinders. Ook bij het ontslag steeds enkele erythrocyten in de urine te vinden. In het sediment zijn geene gonokokken of tuberkelbacillen aan te toonen. Eiwitgehalte der urine  $\frac{1}{2}$ —1 ‰.

Onder rust en melkdieet wordt de urine bijna eiwitvrij, echter nooit geheel. De algemeene toestand liet bij het ontslag niets te wenschen over.

*Bloedonderzoek. 20 Juni.*

Hij watert in 60 min. 130 cc. Ur. conc. 0.41 ‰.

$D = 24 \times 130 \times 0.41 = 12.95$  gr. ureum.

Het serum bevat 332 mgr. ureum per liter.

$$K = \frac{0.322}{\sqrt{12.95 \times \frac{\sqrt{4.1}}{5}}} = 0.140.$$

Hier bestaat dus eene verhoogde constante bij normaal ureumgehalte. Waarschijnlijk is dus de doorgankelijkheid der nier voor ureum wat gestoord. De klinische symptomen wijzen hier slechts weinig op.

G e v a l 32.

*Diagnose: Haematurie (acute haemorrhag. nephritis?) Lymphadenitis purulenta.*

*H. De., 34 j. Man.* Opgenomen 3 October 1913. Ontslagen 18 December 1913.

Voor 8 weken heeft patient zich met eene zeis aan den rechter

binnen-enkel verwond. Deze wond is geïnfecteerd. Er trad lymphangitis op. Na eene week kreeg hij eene gezwollen lymphklier in de rechterlies. Deze is door den dokter geïncideerd, waarbij etter ontlast werd.

Tijdens zijne bedlegerigheid bemerkte hij op een morgen, dat er veel bloed in de urine was. Vóór dien tijd had hij dit nooit opgemerkt. Pijn bij het wateren heeft hij nooit gehad. Ook geen last van frequent wateren. Voelt zich uitstekend.

Patiënt is een gezond uitziende man. Aan borst- en buikorganen geene afwijkingen te vinden. Aan den rechterenkel een litteken te zien. In de rechterlies eene pijnlijke gezwollen lymphklier. Rectaal geene afwijkingen.

Urine bevat  $\frac{1}{4} \text{‰}$  eiwit. Zeer veel bloed. Sg. 1012—1016. Normale hoeveelheden per 24 uur. Bij cystoskopie komt uit *beide* ureteren bloedhoudende urine, rechts sterker haemorrhagisch dan links.

23 October wordt de lymphklier in de lies weer geïncideerd, waarbij veel pus ontlast wordt. De urine bleef steeds bloedhoudend, tot half November. Toen werd zij langzamerhand helder (onder gebruik van 4  $\times$  dgs. 0.5 gr. lactas calc.) Bij ontslag zijn in de urine geene afwijkingen meer te vinden. Het abces in de lymphklier is geheel genezen.

Bloed }  
Urine } onderzoek.

11 October.

Watert in  $\frac{3}{4}$  u. 25 cc. Ur. conc. = 2.19  $\%$ .

$D = \frac{4}{3} \times 25 \times 24 \times 2.19 \text{‰} = 17.52 \text{ gr. ureum.}$

Het serum bevat 308 mgr. Ur. per L.

$$K = \frac{0.308}{\sqrt{17.52 \times \frac{1}{5} \times 21.9}} = 0.075.$$

17 October.

$D = \frac{4}{3} \times 78 \times 24 \times 1 \text{‰} = 25 \text{ gr. ureum.}$

Het serum bevat 250 mgr. ureum per L.

$$K = 0.063.$$

Beide keeren normale waarden voor het ureum-gehalte van het serum en van de constante. Zooals het verder verloop deed zien, bestond hier eene nieraandoening, welke geheel in genezing is overgegaan, en waarbij, niettegenstaande eene sterke haematurie uit beide nieren, het ureum volkomen goed uitgescheiden werd. Ook de NaCl-uitscheiding was volkomen normaal.

Geval 33.

*Diagnose. Lues. Kwik-intoxicatie. Acute nephritis.*

*D. de Vr., 22 j., Vr.* Opgenomen 11 Aug., ontslagen 28 Aug. 1913.

Heeft vroeger op de gynaekologische afdeling gelegen wegens een luetisch primair-affect der genitalien.

Heeft thuis langen tijd pillen met protojoduret. hydrarg. gebruikt. Komt nu hier, omdat zij pijn in de keel heeft en slikbezwaren. Watert de laatste dagen weinig. Defaecatie normaal.

Mager, anaemisch uitzijende vrouw. Mondslijmvlies, tandvleesch en pharynx zijn rood, gezwollen en met een beslag bedekt. Aan borst- en buikorganen geene afwijkingen.

In de vulva luetische ulcera. Reactie v. WASSERMANN + + + +.

De urine bevat  $4\frac{1}{2}$  ‰ eiwit. SG., bij binnenkomst, 1026.

In het sediment enkele witte en roode bloedlichaampjes, echter *geene* cylinders. Zij watert slechts 450 cc. per 24 uur. Er bestaan geene oedemen. Onder plaatselijke behandeling der mond geneest de ontsteking snel. Met melkdieet verdwijnt het eiwit uit de urine en neemt de diurese toe tot 2500 cc. Het SG. daalt tot op 1006. Nadat de nephritis genezen is, wordt patiente met salvarsaan behandeld.

Urine } onderzoek 16 Aug.  
Bloed }

Watert in 70 min. 50 cc. Ur. conc. = 1,08 ‰.

$$D = \frac{60}{70} \times 50 \times 24 \times 1,08 \text{ ‰} = 11.1 \text{ gr. ureum.}$$

Het serum bevatte 291 mgr. Ur. per liter.

$$K = \frac{0.291}{\sqrt{11.1 \times \frac{\sqrt{10.8}}{5}}} = 0.107.$$

Het serum bevatte 0.589 ‰ NaCl.

De ureum-uitscheiding was dus wellicht iets gestoord, alleen kenbaar aan de wat verhoogde constante.

De NaCl-uitscheiding was geheel normaal.

Geval 34.

*Diagnose. Zwangerschaps-nephritis.*

Vr. v. d. Pl., 24 j. I-para. Wordt 7 Mei op de obstetr. afd. opgenomen voor placenta praevia. Spontane baring 31 Mei. Dood kind. Had bij binnenkomst 2 ‰ eiwit in de urine. In het sediment cylinders.

Urine- } onderzoek 20 Juni 1913.  
Bloed- }

Watert in 60 min. 119 cc. Ur. conc. = 1.24 ‰.

$$D = 24 \times 119 \times 1.24 \text{ ‰} = 35.39 \text{ gr.}$$

Het serum bevatte 432 mgr. Ur. per liter.

$$K = \frac{0.432}{\sqrt{35.39 \times \frac{\sqrt{12.4}}{5}}} = 0.087.$$

Op het oogenblik van het bloedonderzoek had patiente nog  $\frac{1}{4}\text{‰}$  eiwit in de urine. Bloedsdruk normaal. Geene klachten.

Geval 35.

*Diagnose. Eclampsie. Zwangerschaps-nephritis.*

Vr. Ka., 41 j. VIII-para. Wordt 16 Mei opgenomen voor eclampsie op de obstetr. afdeeling.

Kort na de opname ontstond eene volkomen amaurose, gevolgd door bewusteloosheid. Het gelaat is opgezet. Aan de onderbeenen oedemen. Zij heeft in het ziekenhuis geen echte eclamptische aanvallen gehad. De urine is donker, bevat veel eiwit. Veel cylinders. Temp. 37.9. Door vaginale sectio caesarea wordt zij verlost (16 Mei). Na dien ging de toestand steeds vooruit. Zij behield echter steeds eiwit in de urine. *Ook de bloedsdruk bleef wat verhoogd. (Bij ontslag 175 mM. Hg.).*

Bloed- } onderzoek 20 Juni.  
Urine- }

Watert in 60 min. 46 cc. Ur.conc.  $0.6\text{‰}$ .

$$D = 24 \times 46 \times 0.6\text{‰} = 6.624 \text{ gr. ureum.}$$

Het serum bevatte 621 mgr. ur. per L.

$$K = \frac{0.621}{\sqrt{6.62 \times \frac{\sqrt{6}}{5}}} = 0.340.$$

Wij zien hier dus eene maand na de bevalling eene beginnende ureum-retentie. Daarbij eene sterk verhoogde constante. Dit in verband met de albuminurie en verhoogden bloedsdruk doet denken, dat eene chronische nephritis bestaat, welke reeds in schrompeling overgaat.

Geval 36.

*Diagnose. Eclampsie. Albuminurie.*

Vr. Pl., 29 j. II-para. Opgenomen 19 Juni. Ontslagen 23 Sept. 1913. Obstetrische afdeeling.

Heeft tijdens de 1<sup>e</sup> zwangerschap ook reeds eclampsie gehad. Toen is sectio caesarea gedaan. Had toen dikke voeten, gezichtsstoornissen, braken.

Heeft geene oedemen. Op 23 Juli werd eiwit ( $\frac{3}{4}\text{‰}$ ) in de urine gevonden. Dit steeg tot  $1.8\text{‰}$ . 2 Aug. krijgt zij weeën en 2 uren daarna enkele eclamptische aanvallen. De partus wordt forcipaal getermineerd. Levend kind. Krijgt daarna tot 1 Sept. melkdieet. Heeft geen aanvallen van eclampsie meer gehad. Bij ontslag geene klachten. Eiwitgehalte steeds  $0.5\text{‰}$ . Bloedsdruk normaal.

Bloed- } onderzoek. 7 Aug.  
Urine- }

Patiënte is nuchter. Eiwitgehalte der urine  $1\frac{1}{4}\text{‰}$ .

Watert in 45 min. 134 cc. Ur.conc. 1.33 ‰.

$$D = \frac{4}{3} \times 134 \times 24 \times 1.33 \text{ ‰} = 57.03 \text{ gr. ureum.}$$

Het serum bevat 576 mgr. per liter.

$$K = \frac{0.576}{\sqrt{57.03 \times \frac{13.3}{5}}} = 0.089.$$

Het NaCl-gehalte van het serum was 0.585 ‰.

De bloedsdruk was steeds 118—120 m.M. Hg.

Hoewel de urine nog wat eiwit bevatte bij ontslag, is in dit geval de ureumuitscheiding normaal. Het hooge ureumgehalte van het bloed is waarschijnlijk te wijten aan het absolute melkdieet van de patiënte.

Geval 40.

*Diagnose. Albuminurie, versterkt door lordose.*

*J. Gi., 19 j.* Ingekomen 20 Sept. 1913. Ontslagen 2 October 1913.

Sedert 3 jaren algemeene klachten, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid. Soms is zij een tijdlang heel goed, dan weer kan ze niets doen, omdat zij zich niet gezond voelt. Eetlust goed. Defaecatie normaal. Menses normaal. Patiënte zegt, dat zij dikwijls en in kleine hoeveelheden moet wateren.

's Avonds zou zij wel eens dikke voeten hebben.

Patiënte is een flink gebouwd meisje in goeden voedingstoestand. Heeft nu geen oedemen. Aan hart, longen, buikorganen geene afwijkingen. Fundus oc. normaal.

Bloedsdruk 120 m.M. Hg.

Urine helder, Sg. 1015. Bevat een weinig eiwit. In het sediment geene vormelementen.

De eiwitreactie in de urine is niet iederen dag aanwezig, o.a. niet op den dag, waarop ik haar bloed onderzocht.

Laat men haar echter in sterke lordose liggen of staan gedurende 5—10 minuten, dan krijgt zij eene flinke eiwitreactie in de urine, die met Esbach 3 ‰ bedraagt. Ook hierin geene vormelementen.

Bloedonderzoek:

In  $\frac{3}{4}$  uur 216 cc. urine. Ur. conc. = 0.76 ‰.

$$D = \frac{4}{3} \times 216 \times 24 \times 0.76 \text{ ‰} = 52.53 \text{ gr. ureum.}$$

Ureumgehalte van het serum = 235 mgr. per L.

$$K = \frac{0.235}{\sqrt{52.53 \times \frac{7.6}{5}}} = 0.044$$

Deze lage constante wordt veroorzaakt door de groote hoeveelheid ureum in de urine. Misschien is bij de eerste catheterisatie urine in de blaas achtergebleven.

10 gr. Na-Cl en 20 gr. ureum aan het voedsel toegevoegd, worden prompt uitgescheiden.

## Geval 42.

*Diagnose. Pyelonephritis dextra. Nephrolithiasis dextra.*

B. Al., 48 j., *Blikslager*. Opname 10 Juni 1912. Naar chirurg. afd. 5 Aug. 1913. Klaagt sedert 10 weken over een gevoel van vermoeidheid in de beenen, over algemeene slapte en achteruitgang. Den laatsten tijd hoofdpijnen, pijnen in den rug, en in de beenen. Daarbij is hij soms zeer duizelig. Hij meent, dat hij koorts heeft gehad den laatsten tijd, daar hij koude rillingen gevoelde. Deze laatste 3 weken is hij sterk vermagerd. De eetlust is zeer slecht. Defaecatie normaal. Bij de mictie heeft hij sedert Januari bezwaren. Hij moet zeer vaak en in kleine hoeveelheden wateren. De urine-loozing gaat slechts in een dun straaltje. Hij heeft af en toe ook pijn bij het wateren. De laatste maanden is de urine zeer troebel.

Heeft in zijn jeugd driemaal gonorrhoe gehad, waarvoor hij op ongeregelde tijden behandeld is.

Patient is een magere, ziek uitziende man. Slijmvliezen anaemisch. Huid droog, in groote plooiën op te tillen. Aan de organen van borst en buik wordt niets bijzonders gevonden. De arteria brachialis is wat verdikt en geslingerd. De pols is 60 p<sup>r</sup> min., goed gevuld, normaal van spanning. Bloedsdruk 140 mM. Hg. Geen koorts.

Rectaal is de blaas pijnlijk bij druk.

De urine is troebel, bevat zeer veel etter, 1 ‰ eiwit. In het sediment etter en gonokokken. De eerste weken wordt de urethra, waarin eene strictuur aanwezig is, met bougies opgerekt. Daarna blaasspoelingen.

Patient klaagt soms over pijn in de rechterzijde, waar de nierstreek bij palpatie pijnlijk is.

Na eenigen tijd werd eene Röntgenfoto gemaakt van de rechter nierstreek (op chirurg. afd.), waarop in het rechter nierbekken een groote steen is te zien. Deze wordt met de rechter nier geëxtirpeerd. Bij ontslag van de chirurg. afd. (begin Oct.) was de geheele toestand zeer verbeterd. Patient watert weer normaal. De urine is helder, bevat na centrifugeeren nog vele leucocyten en een spoor eiwit.

Bloedonderzoek, 5 Aug. (vóór vertrek naar chir. afd.)

Watert in 1 uur ( $2 \times$  catheterisatie) 50 cc. Ureum-concentr. 2.97 ‰.

$$D = 24 \times 50 \times 2.97 \% = 35.64 \text{ gr. ureum.}$$

Het serum bevat 606 mgr. per liter.

$$K = \frac{0.606}{\sqrt{35.64 \times \frac{\sqrt{29.7}}{5}}} = 0.097.$$

Het serum bevat 0.594 ‰ keukenzout.

3 Oct. (na de operatie). In  $\frac{3}{4}$  uur 40 cc. Ur. conc. = 2.2 ‰.

$$D = \frac{4}{3} \times 40 \times 24 \times 2.2 \% = 28.16 \text{ gram ureum.}$$

Het serum bevat 470 mgr. per liter.

$$K = \frac{0.470}{\sqrt[3]{28.16 \times \frac{\sqrt{22}}{5}}} = 0.090.$$

Vóór de operatie bestond eene lichte ureum-retentie. Echter wees de normale constante erop, dat zeer waarschijnlijk de linker nier goed functioneerde.

Na de operatie zijn en ureumgehalte van het bloed en constante normaal, terwijl de algemeene toestand zeer verbeterd was. Wel een bewijs, dat voor de andere nier de ureum-uitscheiding geheel normaal was.

Opmerkelijk is, dat patient door zijn éézijdig nierlijden (zonder sterke ureum-retentie) zoo sterk onder den invloed was van de nier- en blaasaandoening. Dit is trouwens een bekend feit. Waarschijnlijk is de oorzaak niet zoozeer te zoeken in het gebrekkige uitscheidingsvermogen der zieke nier, dan wel in de resorptie, hetzij van bacteriële toxinen, hetzij van vervalsproducten van het zieke nierweefsel afkomstig, of van beide.

#### Geval 44.

*Diagnose. Tuberculosis renum.* (sin. of duplex?)

*J. Zwa. 15 j. Man.* Opgenomen 18 Sept. Ontslagen 10 Oct. 1913. Heeft reeds 6 jaar pijn bij het wateren en pijnen in de linkerzijde. Sedert 4 jaar heeft hij af en toe bloed bij de urine gezien. Moet zeer dikwijls wateren, vooral 'snachts. Den laatsten tijd heeft hij voortdurend drang op het water en veel pijn. Onder zijn werk loopt de urine hem nogal eens af.

Hij is een magere jongen in vrij slechten voedingstoestand. Geen koorts. Aan hart en longen geene afwijkingen. Evenmin aan de buikorganen. Uitwendige genitaliën normaal. Rectaal geene afwijkingen aan prostaat of zaadblaasjes.

De urine is zeer troebel, bevat veel bloed, Sg. 1012. In het sediment talrijke tuberkelbacillen. Patient gaat over naar de chirurg. afd. voor cystoskopie. Dit gelukt echter niet, daar in de urethra een strictuur blijkt te zijn, waarschijnlijk afhankelijk van een tuberculeus ulcus.

Bloed } onderzoek.  
Urine }

Watert in  $\frac{3}{4}$  uur 46 cc. Ur. conc. = 1.01 %.

$$D = \frac{4}{3} \times 46 \times 24 \times 1.01 \% = 14.87. \text{ gr ureum.}$$

Het serum bevat 477 mgr. ur. per liter.

$$K = \frac{0.477}{\sqrt[3]{14.87 \times \frac{\sqrt{10.1}}{5}}} = 0.155.$$

Er bestaat hier dus geene ureumophooping in het bloed, maar wel eene zeer verhoogde constante. Volgens LEGUEU zou eene K, hooger dan 0.120, met zekerheid wijzen op eene dubbelzijdige nieraandoening. In hoeverre dit hier het geval is weet ik niet, daar cystoskopie niet kon geschieden.

Ik heb van het verder verloop slechts te weten kunnen komen, dat patient ongeveer half December is overleden. De laatste weken had hij iederen middag hooge koorts.

G e v a l 46.

*Diagnose. Apoplexie. Insufficiëntia cordis.*

*Vr. To., 73 j.* Opgenomen 23 Juni. Ontslagen 8 Sept, 1913.

Heeft 7 weken geleden thuis eene apoplexie gekregen met halfzijdige verlamming. Wordt in het ziekenhuis gebracht wegens toenemende oedemen. Zij vertoont eene paralyse van rechterarm en been. Het hart is naar rechts vergroot. Aan den punt een systolisch blazend geruisch te hooren. Pols 96, klein, regelmatig. Zij is af en toe geheel in de war, laat urine en faeces loopen. Er bestaan zeer sterke oedemen aan onderbenen, bovenbenen, buik en rug. De urine is helder, zeer licht van kleur, S.G. 1005., bevat een spoor eiwit. Geene vormelementen. Zij watert zeer groote hoeveelheden. Terwijl zij de urine voor een groot deel laat loopen wordt nog 1000—1500 cc. opgevangen per 24 uur. Na eenigen tijd (2—3 weken) zijn de oedemen geheel verdwenen. Einde Juli komen ook de bewegingen in rechterarm en been weer terug. Bij ontslag in September loopt zij weer goed. Aan den punt van het hart steeds een systolisch geruisch. Urine bevat geen eiwit meer. Eén dag na de opname (24 Juni) onderzocht ik bloed en urine.

In 60 min. verkreeg ik na  $2 \times$  catheteriseeren 380 cc. met eene ureumconcentratie = 0.39 %.

Het serum bevatte 167 mgr. ureum per liter.

$$K = \frac{0.167}{\sqrt{35.57 \times \frac{V3.9}{5}}} = 0.045.$$

Bij binnenkomst kon men nog denken aan het bestaan eener schrompelnier (veel urine, laag S.G., verwardheid, apoplexie) met hartinsufficiëntie en uraemie. De normale ureumwaarde en de lage constante maakten dit echter zeer onwaarschijnlijk, terwijl ook het verder verloop eene nieraandoening deed uitsluiten.

De groote hoeveelheid urine met lage ureum-concentratie, in één uur uitgescheiden door de nieren, wordt veroorzaakt door het feit, dat patiënte tijdens de periode, waarin zij werd opgenomen, bezig was hare oedemen uit te wateren. Hier hielp dus het bepalen van het ureumgehalte van het bloed en van de constante ons bij het stellen der goede diagnose.

## Samenvattingen en conclusies.

a. In de eerste groep (1—8) <sup>1)</sup> heb ik de gevallen samengebracht, welke zijn gestorven met een ureum-gehalte van het bloed, hooger dan 1 gram per liter. De gevallen 1—5 zijn allen gestorven tengevolge van hun nierlijden. Voor zooverre sectie is verricht, werden bij hen aan de andere organen geene belangrijke afwijkingen gevonden.

Bij no. 6 werd de nephritis gecompliceerd door eene hersenbloeding. Bij geval no. 7 was eene croupeuse pneumonie de naaste aanleiding tot den dood, terwijl de bestaande chronische nephritis daarop waarschijnlijk wel een ongunstigen invloed heeft uitgeoefend.

Bij geval no. 8 was van beide nieren slechts weinig functioneerend weefsel meer over door de enorme uitzetting van het nierbekken, tengevolge van den druk van een tumor op de beide ureteren.

Gemeen aan de gevallen 1—8 is dus de met den dood eindigende ziekte en het sterk verhoogd ureum-gehalte van het bloed. Allen vertoonden symptomen van ureum-retentie en van uraemie. Alleen van No. 7 was dat moeilijk uit te maken.

Omtrent geval No. 9, zie men de bijzonderheden in de ziektegeschiedenis.

b. De tweede groep (10—17) omvat de gevallen, welke zijn gestorven, terwijl zij minder dan 1 gr. ureum per liter serum hadden.

Zonderen wij nos. 13, 14 en 17 uit, dan zijn de anderen *niet* gestorven tengevolge van hun nierlijden. Allen hadden

---

<sup>1)</sup> Hierbij behoort ook geval no. 18.

echter eiwit in de urine. Bij nos. 13, 14 en 17 waren de nieren in sterke mate veranderd tengevolge van eene amyloïde degeneratie, gecombineerd met amyloïd van de andere organen. Bij no. 17 bestond *bovendien* eene chron. parench. nephritis met secundaire schrompeling. Amyloïd schijnt dus (in overeenstemming met wat ik vond bij andere schrijvers) geene belangrijke ureumretentie tengevolge te hebben. Dit feit klopt met de ervaring, dat bij amyloïd der nieren uraëmie zelden optreedt.

Symptomen van uraëmie of van N-retentie kon ik bij geen der lijders van deze groep vinden. Alleen bij patient no. 17 was dit moeilijk uit te maken. Ik meen, dat zijne verwardheid een gevolg was van hersenoedeem door NaCl-retentie of door hartinsufficiëntie. Wel wees de retinitis albuminurica er op, dat hier N-retentie moest bestaan. Op één geval na (no. 17) bleef het ureumgehalte onder 600 mgr. per liter. De constante was bij de 7 laatste verhoogd. Bij de 2 eerste, welke eene stuwingsnier hadden, was zij normaal.

c. In deze groep (18—23) zijn samengebracht de gevallen van chronische interstitieele nephritis en arteriosklerotische nephritis, die tijdens het ziekenhuis verblijf niet zijn overleden.

Dit zijn juist die, waarbij volgens WIDAL, de ureumbepaling van het serum van groot belang is voor het stellen van de prognose der aandoening.

Zoo ziet men bij no. 18 eene stijgende azotaëmie. Boven-dien wijst de retinitis albuminurica op eene slechte prognose. (Is later gestorven, zie ziektegeschiedenis.)

Evenzoo had no. 2 eene retinitis. Tot mijne spijt heb ik bij dezen patient het ureum-gehalte van het bloed later niet meer kunnen bepalen. Zooals uit de ziekte-geschiedenis blijkt, bestond bij dezen patient een hoog rest-N-gehalte. Beiden hadden duidelijke symptomen van N-retentie.

Bij de gevallen van arteriosklerotische nier is in het algemeen minder neiging tot die sterke ureum-retentie, welke men bij de genuine en secundaire schrompelnier waarneemt. Symptomen van N-retentie of van uraemie vond ik bij geen enkelen arterioskleroselijder. Ook niet bij geval 22. Deze vertoont tijdens het ziekenhuisverblijf wel ureum-retentie, welke echter niet toeneemt. Hij heeft slechts klachten van zijn emphyseem en van den kant van het hart.

De *constante* is bij *allen* verhoogd, ook bij hen, die geene sterke azotaemie vertoonen. Het ureum-gehalte van het bloed is bij allen min of meer verhoogd. Alleen no. 21, bij wien twijfel bestaat omtrent het aanwezig zijn eener nephritis, heeft 307 mgr. per L.

c. In de 4<sup>e</sup> groep (24—29) zijn zes gevallen samengebracht van parenchymateuse nephritis. Van no. 29 is niet te zeggen, welke vorm van nephritis in het spel is. Zij vertoonen *geen* van allen ureum-retentie. Bij geen hunner vond ik symptomen, welke daarop ook maar in 't minste wezen. Alleen bij no. 24 vond ik door bepaling der constante eene duidelijke stoornis in de doorlaatbaarheid voor ureum.

d. Van de 5<sup>e</sup> groep (30—33) geldt hetzelfde als van de vorige. Het eerste geval heeft tijdens het acute stadium eene lichte ureum-retentie, welke later normaal wordt. Echter blijft K verhoogd. Ook bij no. 31 is deze te hoog. Bij de 3 anderen is zij ongeveer normaal. De *prognose* is bij beide groepen ook klinisch, wat betreft de nieraandoening, gunstig te stellen.

e. Aan de 3 gevallen van zwangerschaps-nephritis heb ik niet veel toe te voegen. Bij twee zijn de nieren, wat betreft de permeabiliteit voor ureum, geheel normaal. No. 35 houdt eene lichte ureum-retentie en eene sterk

verhoogde constante. Het aantal gevallen is echter te gering om zekere gevolgtrekkingen te maken.

*f.* De drie gevallen van febrile albuminurie hebben allen eene normale constante. Bij het eerste is het ureum-gehalte van het bloed wat verhoogd.

*g.* De laatste groep bevat heterogene aandoeningen. Allen (behalve no. 45) hadden eiwit in de urine. In de bijbehorende ziektegeschiedenis vindt men van bijna allen eene nadere beschrijving.

Een kort woord over het *keukenzoutgehalte* van het bloed bij de verschillende patienten. Duidelijk blijkt, dat dit relatief aan veel kleiner schommelingen onderhevig is dan het ureum-gehalte. Bij mijne gevallen wisselde het van 0.534 tot 0.628 ‰. Meestal wisselde het van 0.570 tot 0.600 ‰. Merkwaardig is, dat bij nos. 17 en 18, welke beiden verhoogd NaCl-gehalte van het serum hadden, de eerste steeds oedemen vertoonde, de laatste niet. Maar no. 17 had geen of weinig N-retentie, no. 18 sterke N-retentie. Op den vermoedelijken samenhang tusschen deze beide feiten wees ik reeds vroeger.

*Enkele opmerkingen over het dieet bij chronische nephritis.*

Dat bij lijders aan chronische nephritis met oedemen een keukenzout-arm dieet geïndiceerd is, zal wel bij niemand meer tegenspraak vinden. Of men dit wil doen in den vorm van een tijdelijk melkdieet of van een gemengd NaCl-arm dieet is mijns inziens van geen principieel belang. Zoolang de veranderingen in de nier niet te ver gevorderd zijn, zal men in de meeste (misschien wel alle) gevallen daarmede het gewenschte resultaat verkrijgen, zoo noodig met behulp van cardiotonica en diuretica. Alleen in het *laatste* stadium eener chronische nephritis

zal de NaCl-onthouding geen invloed meer hebben op de oedemen. Ook andere oorzaken, sterke ureum-retentie, amyloïde degeneratie, onherstelbare hartinsufficiëntie, zullen dan voor deze diaetetische therapie onoverkomenlijke hindernissen zijn. Zoo zal het vaak voorkomen, dat een nephritislijder begint met NaCl-retentie en oedemen, om in een later tijdperk daarbij ureum-retentie te krijgen. Ook het omgekeerde kan zich voordoen. In beide gevallen worden de nieren dan voor alle „harnfähige” stoffen geheel of bijna geheel ondoorgankelijk. Voor het te verwachten resultaat der therapie is dat van groot belang. M.i. heeft DR. BLOOKER dit punt in zijne dissertatie <sup>1)</sup> niet genoeg in acht genomen. Van de acht gevallen, die hij behandelde met NaCl-arm dieet, zijn vijf binnen vrij korten tijd gestorven. Van de drie anderen had één eene amyloidnier en één eene schrompelnier met insufficiëntie van het hart. Ik ben ervan overtuigd, dat bij alle vijf eerstgenoemde gevallen de ureumbepaling van het bloed een beter inzicht in den toestand van de nieren van den patient en dus van het te verwachten effect van een zoutloos dieet had kunnen geven.

*Le dosage de l'urée dans le sang nous permet, chez les brightiques infiltrés, de prévoir ce qu'on est en droit d'attendre des régimes sans sel*, zegt WIDAL.

Ik kan niet zeggen, dat ik veel last had, den patienten het keukenzout-arm dieet te doen gebruiken. Ook al daarom niet, omdat het zelden langen tijd achtereen noodig is. *Blijven* de oedemen bestaan, niettegenstaande het dieet, dan is meest één der bovengenoemde oorzaken daarvan de schuld. De meeste patienten gebruiken liever zoutlooze groenten, vleesch, aardappelen enz. dan voortdurend alleen melk en papkost.

Bestaat ureum-retentie, dan óók is het NaCl-arm dieet,

---

<sup>1)</sup> BLOOKER. Dissertatie, Amsterdam, 1909.

tenminste gedurende eene korte periode, geïndiceerd. Het blijkt toch meer en meer, dat bij deze patienten nogal eens eene droge retentie van keukenzout voorkomt. En mag men de Fransche schrijvers gelooven, dan zijn vele symptomen hieraan te wijten. Mijn indruk is (maar mijne ervaring daaromtrent is niet groot genoeg) dat werkelijk ook bij hen onthouding van NaCl soms verlichting der klachten geeft.

Uit den aard der zaak behoort bij chronische nephritis een gemengd dieet gegeven te worden. Wanneer men bij zulke patienten ureum-retentie constateert, lijkt het mij rationeel toe een dieet voor te schrijven, waarin de stoffen, voor welke de nier minder doorgankelijk blijkt te zijn, in beperkte hoeveelheid aanwezig zijn, dus een N- of eiwit-arm dieet. De vraag, of de symptomen, toegeschreven aan de N-retentie en die der uraemie werkelijk door deze N-houdende stofwisselingsproducten worden veroorzaakt, kan ik niet beslissen. Waarschijnlijk werken hiertoe verschillende stoffen en factoren mede. Het feit blijft echter bestaan, dat de nier niet meer in staat is, ze in voldoende hoeveelheid te verwijderen.

De invloed van dit dieet moet dan, behalve door het klinisch onderzoek, gecontroleerd worden door geregelde bepalingen van het ureumgehalte van het bloed.

In navolging van WIDAL gaven wij den patienten, die hiervoor in aanmerking kwamen, dus een eiwit-arm dieet.

Om eenigermate te weten te komen, hoeveel van de eiwit-N van het voedsel in de urine verschijnt als ureum, kan de volgende ruwe schatting dienen: <sup>1)</sup>

1 Gr. ureum = 0.466 Gr. N. 1 Gr. N komt overeen met 6.25 Gr. eiwit. Dus 1 Gr. ureum in de urine komt overeen met 2.91 Gr. eiwit. Men krijgt aldus het volgende schema:

$$1 \text{ Gr. ureum} = \frac{1}{2} \text{ Gr. N} = 3 \text{ Gr. eiwit.}$$

<sup>1)</sup> HEYNINX, Biochem. Zeitschr. Bd. 51, deel 5, 1913.

Het gemiddelde eiwitgehalte van het voedsel bedraagt  $\pm 100$  Gr. per 24 uur. Men kan bij een N-arm dieet dit doen dalen tot 20—60 Gr. eiwit, overeenkomende met 3.5—10 Gr. N. Koolhydraten en vetten zullen in het dieet het te kort aan eiwit moeten vervangen. Als voorbeeld van een N-arm dieet geef ik :

|                                           | eiwitgehalte<br>in gr. | calorien                    |
|-------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| 50 gr. vleesch                            | 10                     | 66                          |
| 200 „ aardappelen                         | 6                      | 276                         |
| 100 „ rijst                               | 7                      | 353                         |
| 100 „ suiker                              | —                      | 400                         |
| 100 „ boter                               | —                      | 786                         |
| 100 „ brood                               | 7                      | 235                         |
| 200 gr. groente ( spinazie enz.<br>kool ) | 5                      | 60                          |
|                                           |                        | <hr/>                       |
|                                           |                        | 35 gr. eiwit 2176 calorien. |

Met behulp der bekende tabellen is het gemakkelijk een afwisselend dieet samen te stellen. Slechts nog enkele opmerkingen laat ik hier volgen :

1 Liter melk bevat 34 gram eiwit, eene belangrijke hoeveelheid. Ik vestig hierop speciaal nog eens de aandacht, omdat door velen melk en papkost nog als voornaamste bestanddeel van een nephritisdieet worden voorgeschreven. Voedingsmiddelen, welke weinig eiwit bevatten en dus in ruime hoeveelheid kunnen toegestaan worden, zijn: boter, suiker, room, vruchten, compôte. Verder koolsoorten en groene groenten.

Meelspijzen en peulvruchten (boonen en erwten) bevatten vrij veel eiwit en mogen slechts in beperkte hoeveelheid gegeven worden.<sup>1)</sup>

---

<sup>1)</sup> Het is echter een goed geconstateerd, hoewel nog onverklaard feit, dat door nephritislijders de N-houdende stofwisselings-producten van plantaardig eiwit beter uitgescheiden worden dan van dierlijk eiwit.

Redenen, om aardappelen te verbieden, zooals nog veel gedaan wordt, bestaan niet. Integendeel, zij zijn voor den nephritislijder een belangrijk voedingsmiddel.

Ik heb hiermede slechts eenige algemeene regels voor het dieet bij nephritis willen geven, voor zooverre deze voortvloeien uit de in voorgaande bladzijden ontwikkelde beschouwingen. Dat men de klassieke voorschriften (vermijden van prikkelende stoffen, bereiden van het voedsel in den best verteerbaren vorm, zorg voor goede defaecatie, enz.), daarbij niet zal vergeten, spreekt van zelf. Of het ook bij enkele complicaties, welke aan de hypercholesterinaemie worden toegeschreven, zooals de retinitis albuminica, aanbeveling verdient, het vet- en cholesterinegehalte van het voedsel te beperken, zal nader onderzoek moeten leeren.

Het is duidelijk, dat N- en NaCl-arm dieet gemakkelijk gecombineerd kunnen worden.

Met alle erkenning voor de noodzakelijkheid uiterst voorzichtig te zijn in de beoordeeling van de resultaten van therapeutische voorschriften, en terwijl wij ons volmaakt bewust zijn, over eene nog slechts geringe ervaring te beschikken, meenen wij toch reeds, ook op grond van in deze verhandeling niet gepubliceerde gevallen, als onzen indruk te mogen uitspreken, dat bij patienten met N-retentie het eiwitarme dieet — zij het, uit den aard der zaak, slechts tijdelijk — een zeer gunstigen invloed heeft op de verschijnselen der ziekte.

---

Aan het einde gekomen, heb ik mij de vraag voorgelegd, of de bepaling van het ureumgehalte van het bloed en van de constante van AMBARD onze inzichten omtrent de chronische nephritis hebben verrijkt. Ik meen deze vraag bevestigend te mogen beantwoorden. En wel in tweeledigen zin. Terwijl wij zagen, dat het klassieke

onderzoek der urinebestanddeelen, hoe gewichtig ook voor het stellen der diagnose nephritis, geen betrouwbare maatstaf is voor het bepalen der prognose, bleek de bepaling van het ureum-gehalte van het bloed hiervoor van groot belang te zijn. Daarnaast gaf de kennis van het bestaan van eene verminderde doorgankelijkheid voor N-houdende stoffen bij sommige vormen van nephritis ons eene betere aanwijzing omtrent het voor te schrijven dieet. Ook leerde ons het al- of niet bestaan van ureum-retentie, wat wij van de therapie bij die vormen van nephritis, welke met NaCl-retentie en oedemen gepaard gaan, te verwachten hebben. De ééne maal zal eene bestaande azotaemie ons een beter oordeel geven over de prognose, de andere maal over de diagnose, soms over beide. Het diagnostisch belang kan men o. a. beoordeelen door vergelijking der gevallen no. 6 en no. 46. Bij beide verschilden de toestand bij binnenkomst in het ziekenhuis niet veel. Bij no. 6 vonden wij eene duidelijke ureum-retentie en werd de diagnose gesteld op chronische nephritis met hemiplegie, met ongunstige prognose. Bij no. 46 daarentegen, die normaal ureumgehalte van het bloed had, werd op grond hiervan eene hartinsufficiëntie met hemiplegie gediagnostiseerd en de prognose gunstig gesteld. Het verder verloop was hiermede in overeenstemming.

Ik ben mij er zeer goed van bewust, dat in de allereerste plaats het klassieke klinische onderzoek bij de beoordeeling van den toestand van den patient in aanmerking moet komen. Daarnaast kunnen echter betrouwbare laboratorium-methoden, waaronder ik de bepaling van het ureumgehalte van het bloed reken, de uitkomsten daarvan bevestigen en verbeteren.

Over de waarde van de constante van AMBARD voor de interne geneeskunde meen ik het volgende te moeten opmerken. Zij gaat in het algemeen parallel met het ureumgehalte van het bloed. Hoe belangrijk ook uit

biologisch oogpunt, meen ik, dat men de practische bezwaren (slechte ontleding van de blaas, den invloed van de fouten, welke de ureumbepaling van het serum aankleven) niet uit het oog mag verliezen. Voor de practijk is dan ook de bepaling van het ureumgehalte van het bloed voldoende.

Waar men twijfelt aan het bestaan eener nephritis, zal de bepaling der constante ons in een enkel geval daaromtrent opheldering kunnen geven. Want in *geen* geval met normale nieren vond ik haar verhoogd. Wel was zij soms normaal bij sommige patienten met parenchymateuse en haemorrhagische nephritis. Naar mijne ondervinding moet men daarbij de grens van het normale ruim trekken en meen ik deze op  $\pm 0.100$  te moeten stellen.

Voor het stellen der prognose scheen zij mij van geen belang toe, behalve misschien in gevallen nos. 17 en 19. Bij geval 21 kon zij voor de diagnose van betekenis zijn. Echter zou dit pas met zekerheid zijn uit te maken, indien wij het verdere verloop van de nieraandoening van dezen patiënt kenden. In vrij vele gevallen bracht zij aan het licht, dat, al was het ureumgehalte van het bloed normaal, toch de doorgangelijkheid der nieren voor deze stof gestoord was. (Gevalen Nos. 13, 14, 17, 20, 21, 24, 30b, 31 en 35).

Ten slotte de *indeeling* der chronische nephritiden. Het lijkt mij wenschelijk de benamingen, zooals wij die gewend zijn, te behouden en in de kliniek de parenchymateuse en interstitiële nephritis te blijven onderscheiden. Ook de onderverdeeling van de interstitiële nephritis in primaire (genuine), secundaire en arterio-sklerotische schrompelnier blijft haar recht van bestaan behouden. Men neme daarbij in aanmerking, dat talrijke gevallen van chronische nephritis niet in eene dezer klassen zijn onder te brengen en dat ook de sectie dit lang niet altijd

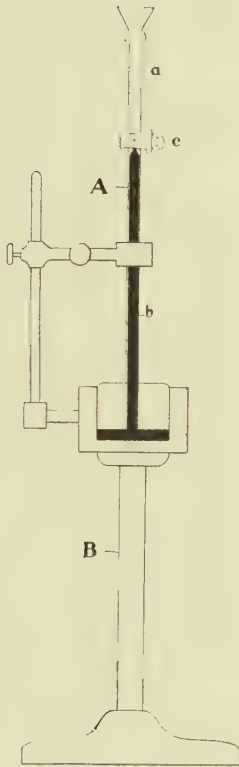
toelaat. Naast deze klinische benamingen zal het echter steeds wenschelijk zijn, aan te geven of ureum-retentie of keukenzout-retentie, of beide, aanwezig zijn. Af en toe zal men daarnaast gevallen ontmoeten, waarvan de verschijnselen door den verhoogden bloedsdruk worden veroorzaakt en dit symptoom dus op den voorgrond treedt.

Het lijkt mij waarschijnlijk toe, dat deze vormen niet in eene afzonderlijke klasse behooren, maar een vóórstadium zijn óf van de primaire óf van de arteriosklerotische schrompelnier.

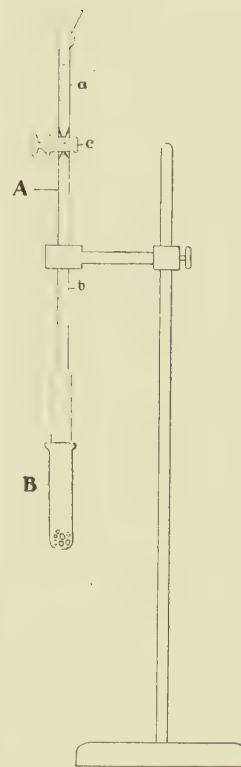
---

## Beschrijving van het gebruik van den ureometer.

De ureometer volgens Yvon bestaat uit 2 deelen: een metalen bak op een hol voetstuk (B) en eene glazen buis (A), waarop verdeelingen, elk van  $\frac{1}{10}$  cc., zijn aangebracht. Deze buis is aan beide kanten open en is door eene kraan (c) in twee ongelijke helften verdeeld. Vóór het gebruik dompelt men de ureometerbuis in het kwik, totdat dit juist even boven de kraan reikt. Vervolgens wordt deze gesloten, de buis zoover mogelijk omhoog gebracht en met de klem, welke op het voetstuk is aangebracht, vastgezet. In *a* giet men nu 1 cc. urine of 10 cc. serumfiltraat. De kraan *c* wordt voorzichtig geopend en de vloeistof zakt in het deel *b* der buis. Wanneer *bijna* alle vloeistof door de kraan heen is gevloeid, wordt deze snel gesloten, opdat geen lucht medegaat. Vervolgens wordt deel *a* der buis met enkele cc. gedistilleerd water nagespoeld en, zoo men wil, ook met enkele cc. verdunde NaOH-opl. Ook dit wordt in het deel *b* ingelaten. Op de gesloten kraan *c* wordt 6—8 cc. broomloog gegoten en ook dit wordt voorzichtig in het deel *b* ingelaten. Terstond ziet men gasontwikkeling ontstaan. Zoodra *bijna* alle broomloog door de kraan is beengegaan, wordt deze gesloten. Men wacht nu rustig af, tot alle gasontwikkeling heeft opgehouden. Vervolgens wordt de buis aan het onderende met de rechterhand beetgepakt en wel zóó, dat de duim de onderste opening afsluit. De buis wordt uit het kwik genomen en op den stevig drukkenden duim eenige malen omgekeerd. Het kwik mengt de loog en de te onderzoeken vloeistof zeer innig. Na 2—3 maal mengen wordt de buis weer in het kwikbad teruggebracht. Dit herhaalt men eenige malen, tot geene gasontwikkeling meer plaats vindt. Mocht hierbij veel schuim ontstaan, dan kan men dit gemakkelijk verwijderen door eenige druppels alcohol in den ureometer in te laten. Is alle gasontwikkeling afgeloopen, dan neemt men de buis uit het kwik. Het overtollige kwik kan men eerst in den bak laten terugvloeien, door in *a* water te gieten en dit langzaam door de geopende kraan te laten vloeien. Het kwik zakt dan aan den onderkant in den bak. De buis wordt nu in



Ureometer  
volgens YVON.



Ureometer  
volgens AMBARD en HALLION. <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Zie Presse médicale, 14 Dec. 1912.

een vat met water gebracht en blijft hierin totdat de  $N_2$  de temperatuur van het water heeft aangenomen. Vervolgens worden de niveau's van het water binnen en buiten de buis op gelijke hoogte gebracht en wordt het volumen  $N_2$  afgelezen.

Eene belangrijke vereenvoudiging van het toestel is door AMBARD aangegeven. In de plaats van den bak met kwik, gebruikt hij eenen caoutchoucballon, die goed sluitend aan het ondereinde der buis wordt bevestigd (B). Vooraf worden in dezen ballon 6—8 kleine glazen kogeltjes gedaan. Bij geopende kraan wordt nu de ballon zoo stevig mogelijk samengedrukt en wordt de kraan (c) gesloten. In *a* brengt men weer de te onderzoeken vloeistof. Deze wordt, door de kraan te openen, in den ballon gelaten. Tegelijkertijd drukt men dezen echter stevig samen om zooveel mogelijk de lucht uit de buis te verwijderen. Dan wordt de kraan gesloten. In *a* brengt men gedistilleerd water in kleine hoeveelheden. Iedere maal laat men deze hoeveelheid door de kraan in *b* zakken, daarbij zorg dragende, dat de lucht door samenpersen van den ballon geheel verwijderd wordt uit het deel *b* der buis. Is nu de buis geheel met water gevuld, dan reikt het vloeistof-niveau bij samengeknepen ballon juist tot even boven de kraan. Vervolgens giet men 6—8 c.c. broomloog in *a* en laat deze in *b* in, door de kraan voorzichtig te openen. Als *bijna* alle broomloog in *b* is, wordt de kraan gesloten. De buis wordt nu uit den standaard genomen en om eene horizontale as heen en weer bewogen. De kogeltjes rollen daarbij door de buis tot aan de kraan en zorgen voor eene goede menging der vloeistoffen. Dit herhaalt men 3—4 maal tot geene gasontwikkeling meer plaats vindt. Daarna wordt de buis in een vat met water geplaatst en de ballon *onder water* afgenomen. Verder wordt gehandeld als boven is beschreven. Ook voor de eventueele toevoeging van verdunde NaOH-opl. en alcohol geldt hetzelfde als boven is vermeld.

# STELLINGEN.

---

## I.

Tot het nagaan van de nierfunctie is de bepaling van ureum-gehalte van het bloed en van de constante van AMBARD, te verkiezen boven die van de vriespuntsdaling en van het electrisch geleidingsvermogen van het serum, zelfs indien met dit laatste vergelijkt met dat van de urine (z.g.n. haemo-renalen index).

## II.

Waarschijnlijk bestaat eene groep van ziekten, waarvan de oorzaak moet gezocht worden in het *ontbreken* van ééne of meerdere stoffen in het voedsel. Het is echter op het oogenblik nog niet wenschelijk, voor deze stoffen den algemeenen naam *vitaminen* te gebruiken.

## III.

De reden, dat *beginnende* longtuberculose bij den mensch op ouderen leeftijd meest in de *longtoppen*, bij kinderen ook veelvuldig in andere deelen der longen is gelocaliseerd, is hierin te zoeken, dat bij de eersten eene stoornis in de lymphstrooming uit de craniale deelen der bovenste longkwabben ontstaat, welke bij de laatsten nog niet voorkomt.

## II.

## IV.

Bij de behandeling van diabetes mellitus verdient de toediening van glucose-oplossingen, door middel van druppelclysmata of langs intraveneuzen weg, aanbeveling.

## V.

Voor het aanwenden van propylactische diphtherie-serum-injecties stelle men strenge indicaties.

## VI.

De hypothese van FRIEDBERGER, dat de koorts bij de verschillende infectieziekten veroorzaakt wordt door éénzelfde anaphylatoxisch gif, is onaannemelijk.

## VII.

Bij gevallen van ischias, waarvoor geen andere oorzaak is te vinden en waarbij symptomen eener aandoening van de wortelvezels van den nervus ischiadicus zijn aan te toonen, verdient het aanbeveling eene antiluetische kuur in te stellen.

## VIII.

Reflectorische pupilstijfheid is niet altijd aan eene luetische infectie toe te schrijven.

## IX.

De pathologisch-anatomische afwijkingen bij den zogenaaenden status thymico-lymphaticus zijn niet in staat ons voldoende den oorzaak van den plotseligen dood van sommigen dezer patienten te verklaren.

### III

#### X.

De meening van WINTER e.a., dat men bij den z.g.n. septischen abortus den uterus niet moet ontledigen, is onjuist. Noch het bacteriologisch onderzoek van den uterus-inhoud, noch het aanwezig zijn eener bacteriaemie kunnen hiervoor eene contra-indicatie zijn.

#### XI.

Bij de behandeling van schotwonden in de buik moet een verschil gemaakt worden tusschen die, welke op het oorlogsveld en die, welke in tijd van vrede toegebracht zijn.

#### XII.

Na hardnekkig recidiveerende tonsillair-abscessen is tonsillectomie aangewezen.

#### XIII.

De rol der spermatozoen beperkt zich niet alleen tot de bevruchting der eicel, maar is van veel wijder strekking.

#### XIV.

De beginnende beperking van het gezichtsveld aan de nasale zijde bij glaukoom, kan niet voldoende verklaard worden door eene mindere bloedverzorging van de temporale deelen van het netvlies.

---





